

SÉRIE A, N° 3175

N° D'ORDRE :

4047

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Andrée TIXIER-VIDAL

Agrégée de Sciences naturelles.

1^{re} THÈSE. — Etude histophysiologique des relations hypophyse-thyroïde
chez l'embryon de Poulet.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 3 mai 1958 devant la Commission d'examen.

MM. PRENANT,	<i>Président.</i>
GALLIEN,	} <i>Examineurs.</i>
JOST,	
J. BENOIT	(Invité).

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, Boulevard Saint-Germain, PARIS (VI^e)

1958

SÉRIE A, N° 3175

N° D'ORDRE :

4047

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Andrée TIXIER-VIDAL

Agrégée de Sciences naturelles.

1^{re} THÈSE. — Etude histophysiologique des relations hypophyse-thyroïde
chez l'embryon de Poulet.

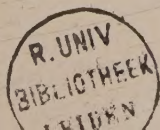
2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 3 mai 1958 devant la Commission d'examen.

MM. PRENANT,	<i>Président.</i>
GALLIEN,	{ <i>Examineurs.</i>
JOST,	
J. BENOIT	(Invité).

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, PARIS (VI^e)

1958



FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen J. PÉRÈS.

PROFESSEURS

G. JULIA	T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	J.-P. MATHIEU	T Physique (P. C. B.).
FOCH	T Mécanique phys. et expér.	COUTEAUX	T Biologie animale (P. C. B.).
PAUTHENIER	T Electrotechnique générale.	MAY	T Biologie animale (P. C. B.).
De BROGLIE	T Théories physiques.	CHOQUET	T Calcul différent. et intégr.
PRENANT	T Anat. et Histol. comp.	FELDMANN	T Biologie (P. C. B.).
GARNIER	T Géométrie supérieure.	GUINIER	T Physique gén. (P. C. B.).
PÉRÈS	T Mécan. des fluides et appl.	JOST	T Physiologie comparée.
LAUGIER	T Physiologie générale.	FORTET	T Calcul des probabilités.
M. CURIE	T Physique (S. P. C. N.).	SCHWARTZ	T Méth. math. de la phys.
BARRABÉ	T Géol. struct. et géol. appl.	CHOUARD	T Physiologie végétale.
G. DARMOIS	T Calcul des probabilités et Physique mathémat.	MALAVARD	T Aviation.
Jacques BURCART	T Géogr. phys. et géol. dyn.	BRELOT	T Calcul différentiel.
PLANTEFOL	T Botanique.	NORMANT	T Chimie organique.
GRASSÉ	T Evol. des êtres organisés.	BENARD	T Chimie (P. C. B.).
PRÉVOST	T Chimie organique.	BUVAT	T Botanique (E. N. S.).
BOULIGAND	T Application de l'analyse à la Géométrie.	DUGUE	T Statistiques mathémat.
CHAUDRON	T Chimie appliquée.	GÉLOSO	T Chimie (S. P. C. N.).
WYART	T Minéralogie.	SOULAIRAC	T Psychophysiologie.
TEISSIER	T Zoologie.	ULRICH	T Physiologie végétale.
MANGENOT	T Biologie végétale.	MARECHAL	T Optique théorique et appliquée.
P. AUGER	T Physique quantique et relativité.	KIRRMANN	T Théories chimiques. Botanique.
MONNIER	T Physiol. des fonctions.	CHADEFAUD	T Chimie organique.
PIVETEAU	T Paléontologie.	DESTRIAU	T Physique (M. P. C.).
ROCARD	T Physique (E. N. S.).	Mlle LE BRETON	T Physiologie générale.
H. CARTAN	T Mathématiques (E. N. S.).	SALEM	T Mathématiques générales.
LAFFITTE	T Chimie générale.	LELONG	T Mathématiques générales.
FAVARD	T Mécanique générale.	DEVILLERS	T Anat. et histol. comp.
COULOMB	T Physique du Globe.	EHRESMANN	T Topologie algébrique.
Mlle COUSIN	T Biol. anim. (S. P. C. N.).	FRANÇON	T Physique (S. P. C. N.).
CHRÉTIEN	T Chimie minérale.	GLANGEAUD	T Géogr. phys. et géol. dyn.
P. DRACH	T Zoologie.	GODEMENT	T Mathématiques (M. P. C.).
KASTLER	T Physique.	PISOT	T Calcul des probabilités.
EPHROSSI	T Génétique.	E. ROCH	T Géologie.
WURMSER	T Biol. physico-chimique.	SCHATZMANN	T Astrophysique.
RIVIÈRE	T Géologie (S. P. C. N.).	TERMIER	T Paléontol. stratigraph.
GAUTHERET	T Biologie végétale (P. C. B.).	ZAMANSKY	T Mathémat. générales.
LUCAS	T Recherches physiques.	JOLIOT	T Phys. nucl. et radioact.
A. THOMAS	T Biologie cellulaire.	LENNUIER	T Physique (P. C. B.).
ARNULF	T Optique appliquée.	RIZET	T Génétique.
MAX MORAND	T Enseig. de physique.	Mme TONNELAT	T Théories physiques.
SOLEILLET	T Physique.	DIXMIER	T Mathématiques (M. P. C.).
FORTIER	T Mécan. expér. des fluides.	SOUCHAY	T Chimie générale.
DANJON	T Astronomie.	AIGRAIN	T Physique (P. C. B.).
LAPORTE	T Phys. gén. et Radioact.	BRUSSET	T Chimie générale.
JANET	T Mécanique analytique et Mécanique céleste.	M. LÉVY	T Physique théorique.
PETIT	T Biologie maritime.	LENORMANT	T Physiologie.
QUENEY	T Météorologie et dyna- mique atmosphérique.	Mme CHAIX	T Chimie biologique.
GALLIEN	T Embryologie.	Mme HUREL-PY	T Biol. végétale (P. C. B.).
EICHORN	T Biologie végétale (P. C. B.).	PIAUX	T Chimie (P. C. B.).
DE CUGNAC	T Biologie végétale (P. C. B.).	BRUN	T Mécan. expér. des fluides.
Mlle CAUCHOIS	T Chimie physique.	LEDERER	T Chimie biologique.
TRELLIER	T Physique du Globe.	Mme DUBREIL	T Mathématiques.
L'HÉRITIER	T Génétique.	Mme LELONG	T Mathématiques (E. N. S.).
GRIVET	T Radio-Électricité.	BELLAIR	T Géologie (S. P. C. N.).
PONCIN	T Mécanique des fluides.	COTTE	T Physique (M. P. C.).
DUBREIL	T Arithmétique et théorie des nombres.	J.-E. DUBOIS	T Chimie (S. P. C. N.).
QUELET	T Chimie organique.	LAMOTTE	T Zoologie (E. N. S.).
CAGNIARD	T Géophysique appliquée.	MICHEL	T Chimie (S. P. C. N.).
CHAMPETIER	T Chimie macromolécul.	OLMER	T Énergétique générale.
CUVILLIER	T Géol. struct. et géol. appl.	ROUAULT	T Physique (Enseig.).
JUNG	T Pétrographie.	GAUTHIER	T Mécanique appliquée.
TRILLAT	T Microscopie et diffraction électronique.	BARCHIEWITZ	T Chimie, physique.
WIEMANN	T Chimie org. et structur.	BROSSEL	T Physique atomique.
JACQUINOT	T Spectroscopie et phy- sique céleste.	BUSER	T Biologie anim. (P. C. B.).
VASSY	T Physique de l'atmosph.	CAMUS	T Biologie végét. (P. C. B.).
DESTOUCHES	T Théories physiques.	CSTAING	T Physique générale.
M. PRUVOST	T Géologie.	CURIEN	T Minéral. et cristallogr.
AMIEL	T Chimie gén. (P. C. B.).	MOYSE	T Physiologie végétale.
HOCART	T Minéralogie.	NOIROT	T Evol. des êtres organ.
		PANNETIER	T Chimie (P. C. B.).
		POSSOMPS	T Biologie anim. (P. C. B.).
		PULLMANN	T Chimie théorique.
		TEILLAC	T Phys. nucl. et radioact.
		TONNELAT	T Biol. physico-chimique.
		VILLE	T Économétrie.
		WILLEMART	T Chimie (P. C. B.).
		BELLAIR	T Géologie (S. P. C. N.).

Secrétaire général CH. MONIER.

A la mémoire du Docteur F. CARIDROIT.

Nous sommes heureuse d'exprimer ici à M. le Professeur J. BENOIT notre profonde gratitude et notre respectueuse admiration. Sous sa direction compréhensive, nous avons poursuivi nos recherches dans un climat de confiance et d'entière liberté, mais assurée toujours du précieux secours de son esprit critique. Sa rigueur et son goût de la précision ont été pour nous un exemple dont nous nous sommes efforcée d'être digne. Enfin, nous avons trouvé dans son laboratoire, auquel il nous a accordé le privilège d'accéder, toutes les facilités matérielles pour mener à bien notre travail. Pour tout cela, nous tenons à le remercier très sincèrement.

Nous sommes très reconnaissante à M. le Professeur M. PRENANT de nous avoir accueillie à deux reprises dans son laboratoire. Ce fut d'abord pour y préparer notre Diplôme d'Etudes Supérieures et prendre notre premier contact avec les disciplines du chercheur et de l'histologiste. Plus tard, nous avons pu, grâce à sa grande bienveillance, continuer dans son laboratoire le sujet que nous avions entrepris sous la direction du D^r F. CARIDROIT. Nous sommes à la fois très honorée et très touchée qu'il ait bien voulu présider la soutenance de notre thèse et nous lui en exprimons notre respectueuse gratitude.

Nous remercions très vivement M. le Professeur L. GALLIEN d'avoir accepté de prendre part au jury de notre thèse. Au cours de plusieurs années de collaboration à son enseignement de Biologie à l'Ecole Normale Supérieure de Fontenay, il a bien voulu nous témoigner sa confiance et nous tenons à lui dire combien, grâce à lui, ce travail a enrichi notre culture scientifique. Nous lui en sommes très reconnaissante, ainsi que des encouragements qu'il nous a donnés à plusieurs reprises pour notre travail de recherche.

Nous adressons à M. le Professeur A. JOST, dont les travaux d'Endocrinologie fœtale ont été pour nous un précieux enseignement, nos vifs remerciements de l'intérêt qu'il a bien voulu manifester à nos travaux

et des encouragements qu'il nous a ainsi prodigués. Nous le remercions des conseils bienveillants et très utiles qu'il nous a formulés en vue de la rédaction de notre thèse. Nous lui savons gré d'avoir bien voulu lire ce mémoire et de nous avoir autorisée à le déposer comme thèse de doctorat. Enfin, nous lui sommes très reconnaissante d'avoir consenti à faire partie de ce jury.

Nous tenons à remercier bien amicalement M^{me} MOSZKOWSKA, Chargée de Recherches au C. N. R. S., qui nous a souvent aidée de judicieux conseils au début de nos recherches et qui, plus tard, nous a enseigné efficacement la technique de culture d'organes qu'elle avait étudiée à Strasbourg, auprès de M. le Professeur WOLFF.

ÉTUDE HISTOPHYSIOLOGIQUE DES RELATIONS HYPOPHYSE ET THYROÏDE CHEZ L'EMBRYON DE POULET

Par M^{me} A. TIXIER-VIDAL

(Laboratoire d'Histophysiologie du Collège de France.)

SOMMAIRE

I. — Introduction	236
II. — Matériel et techniques	247
III. — Mise en évidence des relations hypophyso-thyroïdiennes. Etude chronologique de ces relations au cours de la vie embryonnaire	252
1° Expériences préliminaires : mise en évidence de l'existence des relations hypophyso-thyroïdiennes	252
2° Naissance des relations hypophyso-thyroïdiennes	255
3° Variations de l'activité sécrétoire de la thyroïde et de l'hypophyse au cours de la seconde moitié du développement embryonnaire....	268
4° Conclusions	283
IV. — Etude in vitro, sur un milieu anormal, de la différenciation de la thyroïde embryonnaire et de l'apparition de la fonction thyrotrope de l'hypophyse embryonnaire	284
1° Etude de la différenciation thyroïdienne in vitro.....	284
2° Différenciation de la fonction thyrotrope in vitro.....	294
3° Conclusions	302
V. — Variations concomitantes de l'histogenèse thyroïdienne et de l'histogenèse hypophysaire dans certaines conditions expérimentales	303
1° Action de la thiourée	305
2° Action de la thyroxine	314
3° Conclusions	322
VI. — Discussion	324
VII. — Résumé	331
Bibliographie	333

I. — INTRODUCTION

Le problème des relations hypophyso-thyroïdiennes chez l'embryon de Poulet prend sa place dans un vaste ensemble : l'étude des corrélations endocrines embryonnaires.

A l'origine de cette question se situe évidemment l'existence, très tôt reconnue chez les Vertébrés, de glandes closes dont le rôle fut longtemps énigmatique. A ce fait initial s'ajoutent deux groupes de découvertes ayant pour objet, d'une part, la mise en évidence de l'existence des glandes endocrines chez l'embryon de Vertébré et, d'autre part, la découverte du rôle essentiel joué par les sécrétions endocrines après la naissance. Dès lors, on pouvait poser le problème du fonctionnement de ces glandes endocrines au cours de la vie embryonnaire et envisager ses différents aspects : existence et nature des sécrétions endocrines chez l'embryon, corrélations existant entre les glandes endocrines au cours de la vie embryonnaire, rôle de leurs sécrétions au cours de cette même période.

En ce qui concerne la thyroïde et l'hypophyse, il est intéressant de situer dans le temps les étapes fondamentales des recherches qui ont prélué à l'étude du problème d'endocrinologie embryonnaire proprement dit. D'une part, le mécanisme de la morphogenèse de l'hypophyse embryonnaire est élucidé, dès 1838, par RATHKE; celui de la thyroïde embryonnaire, en 1898, par VERDUN. D'autre part, si l'importance des sécrétions thyroïdiennes est mise nettement en évidence, dès 1895, par GLEY, la découverte de la thyroxine par KENDALL se situe en 1914, sa synthèse par HARRINGTON en 1927; la mise en évidence du contrôle hypophysaire de la thyroïde a été effectuée, au cours des années 1922-1929, par les travaux de SMITH, de UHLENHUTH et de ARON. Ces données étant établies, le problème d'endocrinologie embryonnaire pouvait être abordé sur le plan expérimental; dès 1929, COURRIER et ARON effectuent les premières expériences sur le fœtus de Mammifère.

A l'heure actuelle, la question de la naissance des relations hypophyso-thyroïdiennes chez les embryons ou fœtus de Vertébrés a donné lieu à un certain nombre de travaux. Nous en ferons une analyse bibliographique avant d'aborder l'exposé de nos recherches personnelles sur l'embryon de Poulet, dont une partie a déjà fait l'objet de publications préliminaires.

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

Au cours de cette analyse, nous présenterons en premier lieu les faits relatifs à l'embryon de Poulet; ces différents travaux seront exposés dans l'ordre chronologique, mais ils seront groupés suivant le type de données qu'ils apportent :

morphologiques, expérimentales et chimiques. Nous indiquerons en quelques mots, chemin faisant, l'essentiel de nos propres résultats, que nous développerons ultérieurement. Ensuite, nous citerons plus rapidement les données essentielles établies chez les embryons et larves de Batraciens et les fœtus de Mammifères.

1. — Embryon de Poulet.

1. — DONNÉES MORPHOLOGIQUES.

A. — LA THYROÏDE. — Dès 1898, VERDUN met en évidence les différentes phases de la mise en place de la glande. Le travail d'HOPKINS (1935) contient une bibliographie complète des travaux antérieurs à 1935 (BRADWAY, 1929; YOSHIKAWA, 1930; SUN, 1933) et fait, en outre, une étude histologique de l'organogenèse de la glande. A cette époque, les données morphologiques sont donc clairement établies; elles ont toujours été confirmées, à quelques détails près, par les auteurs qui ont abordé cette question par la suite : CARPENTER, 1942; VENTZKE, 1949; STUDITSKII, 1946; WINGSTRAND, 1951; STOLL et coll., 1954; VIDAL, 1953-1954.

Les faits peuvent être résumés ainsi. L'ébauche thyroïdienne dérive, comme chez tous les Vertébrés, de l'entoblaste pharyngien; d'abord pédiculée, elle s'isole vers le 4^e jour sous la forme d'une masse unique rapidement bilobée. Au cours du 5^e jour, la séparation en deux lobes ellipsoïdaux s'effectue. Du point de vue histologique, ces lobes sont formés d'une masse de cellules indifférenciées qui, vers le 6^e jour, se groupent en cordons par suite de la pénétration du mésenchyme dans l'ébauche. C'est au sein de ces cordons que les gouttes de colloïde vont apparaître à 10 et 11 jours. Ensuite les cellules s'orientent en follicules dont la taille et le nombre vont croître jusqu'à la fin de l'incubation. Cependant, l'éclosion ne semble pas affecter de façon notable l'aspect de la glande. Suivant les auteurs, on note des variations de détail dans la chronologie des phénomènes que nous venons d'exposer. STOLL et coll. (1954), donnent un tableau résumé de ces variations qui sont sans doute imputables aux conditions d'incubation et à la race des embryons, ainsi qu'aux conditions de fixation et de coloration de la glande.

B. — L'HYPOPHYSE. — Le problème de la morphogenèse de l'hypophyse embryonnaire a été abordé, dès 1838, par RATHKE qui, le premier, reconnut l'origine double de l'ébauche hypophysaire. Dans un travail récent, GRIGNON (1956) fait l'historique de la question. Aussi, nous limiterons-nous ici à rappeler l'essentiel des faits maintenant bien établis. Comme chez tous les Vertébrés, le lobe distal, ou antéhypophyse, dérive de la poche de RATHKE qui apparaît environ à la 43^e heure d'incubation. Elle est déjà bien différenciée chez l'embryon de 4 jours, alors que le plancher du diencéphale donne naissance à un diverticule qui est à l'origine de la *pars nervosa*. Dans les jours suivants, les cellules du lobe distal se multiplient activement, en même temps que celui-ci est divisé, par un sillon transversal, en 2 parties qui donneront, respectivement, le lobe céphalique et le lobe caudal de l'antéhypophyse; on sait que cette disposition est caractéristique de l'hypophyse des Oiseaux, de même que l'absence de *pars intermedia*.

L'étude de la cytogenèse a pour objet la recherche de l'apparition des différentes catégories cellulaires présentes chez l'adulte. On sait, à la suite des travaux de RAHN et PAINTER (1941), confirmés ensuite par divers auteurs, que le lobe antérieur présente chez les Oiseaux deux régions cytologiquement distinctes : le lobe céphalique, caractérisé par la présence des cellules acidophiles A 2,

petites, à fines granulations, et le lobe caudal, par la présence de cellules acidophiles A 1, plus grandes, à granulations volumineuses. La technique au crésazan permet de distinguer, parmi les cellules cyanophiles (LEGAIT et LEGAIT, 1954), deux catégories : les cellules β , à cytoplasme violet, qui prédominent dans le lobe céphalique, et les cellules δ , à cytoplasme bleu, qui prédominent dans le lobe caudal ; ces deux types sont Mac Manus positifs.

L'étude de la cytogénèse hypophysaire chez le Poulet a déjà donné lieu à de nombreux travaux dont nous avons publié un tableau résumé (TIXIER-VIDAL, 1954), et dont GRIGNON a fait récemment une étude bibliographique détaillée (1956). Tenant compte de l'étude critique de RACADOT (1949), effectuée sur divers embryons de Mammifères, nous soulignerons ici les résultats obtenus après fixation au Helly et emploi de colorations spécifiques : AZAN, pour les cellules acidophiles, et technique histochimique de Mac Manus (HERLANT, 1950 ; PURVES et GRIESBACH, 1951 ; JOST et GONSE, 1953). Ces résultats sont résumés sur le tableau I. On constate que les données relatives aux cellules acidophiles et aux cellules Mac Manus positives sont homogènes quant à leur localisation ; alors que les premières cellules acidophiles apparaissent dans le lobe céphalique, celles du lobe caudal ne se différencient que vers la fin de l'incubation ; de même, les cellules Mac Manus positives sont décelables, en premier lieu, dans le lobe céphalique où leur nombre augmente rapidement. On observe cependant, suivant les auteurs, et bien qu'ils emploient des techniques voisines, des variations relatives aux dates d'apparition des différentes catégories cellulaires ; ces variations peuvent être imputables à la race des embryons ou aux conditions d'incubation.

2. — DONNÉES EXPÉRIMENTALES.

Nous les classerons suivant le type d'intervention pratiquée chez l'embryon et en envisageant d'abord le récepteur thyroïdien, puis la fonction thyrotrope de l'hypophyse.

A. — LA THYROÏDE. — L'histogénèse thyroïdienne a été étudiée dans diverses conditions expérimentales.

a) *Destruction précoce de l'ébauche hypophysaire.* — WOLFF et STOLL (1937) constatent que la destruction par les rayons X, au 2^e jour d'incubation, de la région hypophysaire ne modifie pas le déroulement de l'histogénèse thyroïdienne jusqu'à l'éclosion.

FUGO et WITSCHI (1938), puis FUGO (1940), effectuent, également au 2^e jour d'incubation, une destruction chirurgicale de la région hypophysaire. Les répercussions sur l'histogénèse thyroïdienne sont particulièrement nettes. La colloïde n'apparaît pas avant 13 à 14 jours ; il ne se forme que de rares follicules dont la taille reste faible ; à partir du 18^e jour, la quantité de colloïde régresse. Ces faits sont confirmés par MARTINDALE (1941) qui emploie la même technique. En outre, cet auteur greffe les thyroïdes d'embryons hypophysectomisés de 8 jours, sur la chorio-allantoïde de l'embryon normal de 8 jours, et constate que leur histogénèse est alors normale.

b) *Développement in vitro.* — CARPENTER (1942) cultive pendant 8 jours des thyroïdes d'embryons de 8 jours, selon la technique de FELL. L'auteur constate que leur histogénèse est normale. Ces faits sont confirmés par GAILLARD, à l'aide de la même technique. On ne peut considérer que ces résultats infirment ceux de FUGO, car ces cultures sont effectuées sur un milieu comportant 50 % de plasma, très susceptible de contenir de l'hormone thyrotrope.

Nous-même (TIXIER-VIDAL, 1955-1956), avons repris cette question en

TABLEAU I

Auteurs	Techniques	Résultats
WINGSTRAND (1951)	<i>Fixateurs</i> : Bouin, Susa, Helly. <i>Coloration</i> : Azan.	C. — <i>Acidophiles</i> : à 11 jours : apparition dans le lobe céphalique; à 15 jours : apparition des acidophiles A1 dans le lobe caudal. C. — <i>Basophiles</i> : à 11 jours : apparition dans le lobe céphalique; à 15 jours : apparition dans le lobe caudal (rares dans l'ensemble).
ARONSSON (1952)	<i>Fixateur</i> : Helly. <i>Coloration</i> : technique de Hotchkiss.	Fin du 6 ^e jour : premières c. P. A. S. + dans le lobe céphalique. A 11 jours : apparition d'un nouveau type de c. P. A. S. + dans le lobe céphalique. Entre 15 ^e et 19 ^e jour : mise en évidence de certaines cellules assimilées à des c. acidophiles dans les deux segments.
TIXIER-VIDAL (1954-1956)	<i>Fixateur</i> : Helly. <i>Colorations</i> : — azan de Heidenhain; — technique de Mac Manus; — fuchsine paraldéhydrique de Gomori.	C. — <i>Acidophiles</i> : entre 11 ^e et 13 ^e jour : apparition à l'extrémité antérieure du lobe céphalique; entre 19 ^e et 21 ^e jour : apparition des acidophiles caudales. C. — <i>Cyanophiles</i> : à 15 jours : apparition suivie d'une régression. C. — <i>Mac Manus positives</i> : à 9 ou 10 jours suivant les cas, apparition dans le lobe céphalique; après l'éclosion, apparition dans le lobe caudal.
MOSIER (1955)	<i>Fixateur</i> : Bouin, formol salé. <i>Coloration</i> : technique de Mac Manus au P. A. S.	A 7 jours : apparition de c. Mac Manus positives dans le lobe céphalique.

TABLEAU I (suite).

Auteurs	Techniques	Résultats
GRIGNON (1955-1956)	<i>Fixateur</i> : Bouin-Hollande, Helly. <i>Colorations</i> : — Azan, Crésazan de Romeis; — technique de Mac Manus. — fuchsine paraldehydique.	C. — <i>Acidophiles</i> : 6^e jour : apparition dans la région céphalique; 14^e jour : apparition dans le lobe céphalique. C. — <i>Cyanophiles</i> : 8^e jour : apparition dans le lobe céphalique; entre 12^e et 14^e jour : apparition d'un nouveau type de cyanophiles distinctes par le crésazan (6); localisées sur le bord ventral du lobe céphalique, elles s'étendent ensuite au lobe caudal. C. — <i>Mac Manus positives</i> : 6^e jour : apparition dans la région céphalique; 11^e jour : apparition de rares cellules dans le lobe caudal; 14^e jour : apparition d'un nouveau type de cellules plus grandes, localisées sur le bord ventral du lobe céphalique.

employant la technique de WOLFF, de culture d'organes sur milieu naturel, anhormonal; en outre, nous avons recherché l'influence du stade de l'explication sur la capacité d'autodifférenciation de la glande. Nous aboutissons à des conclusions différentes, que nous développerons ultérieurement.

c) *Introduction de diverses substances dans l'organisme embryonnaire.* — *Hormone thyroïdienne exogène.* — La thyroïde embryonnaire est sensible à l'action de l'hormone thyroïdienne exogène. Des injections d'hormone thyroïdienne à des embryons âgés de 12 à 20 jours (WOODSIDE, 1937), ou de 14 jours (ARON, 1939), déclenchent une raréfaction de la colloïde et l'évolution parenchymateuse de la glande. STODITSKI (1938, 1946, 1947) agit plus précocement, et par des greffes chorio-allantoidiennes de fragments d'hypophyse antérieure adulte; la thyroïde embryonnaire élabore ainsi précocement de la colloïde dès 7 jours, puis la colloïde se raréfie et la glande s'hypertrophie. GAILLARD (1953, 1954) vérifie certains de ces faits *in vitro*, en cultivant des thyroïdes d'embryons de 8 jours, soit au contact de fragments d'hypophyse de Coq, soit sur un milieu contenant des doses convenables d'hormone thyroïdienne.

Injection d'antithyroïdiens. — GROSSOWICZ (1946), puis ADAMS et BULL (1949), injectent de la thiourée ou du thiouracil dans le sac vitellin, à 8 jours et à 14 jours d'incubation; ces derniers auteurs observent une hypertrophie glan-

dulaire précoce et croissante et, à partir du 14^e jour, un aspect histologique classique de stimulation. ADAMS et BUSS (1952) constatent une augmentation rapide de l'activité mitotique de la thyroïde, après une injection d'antithyroïdien au 14^e jour d'incubation. Nous-même (VIDAL, 1952), par une technique voisine, avons confirmé les résultats d'ADAMS et BULL, relatifs au développement de l'embryon et à la thyroïde. Selon BONETTI (1954), l'injection précoce de méthylthiouracil aurait un effet paradoxal en provoquant un goitre hypofonctionnel : hypertrophie de la glande, réduction du volume cellulaire et nucléaire et augmentation de la quantité de colloïde.

Injection de thyroxine. — Un certain nombre d'auteurs ont pratiqué, avant nous, cette expérience, mais aucun n'a étudié l'influence de la thyroxine sur l'histogenèse thyroïdienne; mises à part des observations sur le développement embryonnaire, les auteurs ont limité leurs observations à la thyroïde du poussin éclos. Nous avons publié (VIDAL, 1953) un tableau résumé de ces travaux antérieurs.

Nos expériences personnelles (VIDAL, 1953) montrent que la thyroxine, injectée à 7 jours d'incubation, à la dose de 5 μ g, retarde la différenciation de la thyroïde jusqu'à 17 jours; de 17 à 21 jours d'incubation la glande subit ensuite une différenciation rapide, mais son poids est nettement inférieur à celui des thyroïdes des témoins.

BONETTI (1954) signale, après injection d'extrait thyroïdien à 5 jours, 10 ou 11 jours d'incubation, une accélération de la différenciation, avec diminution du volume cellulaire thyroïdien et augmentation de la quantité totale de colloïde.

La caséine iodée, ou la thyroéoprotéine, injectées dans l'œuf, produisent, selon BOOKER et STURKIE (1949), un effet analogue à la thyroxine.

Injections d'iodures. — WHEELER et HOFFMANN (1949) observent, après injection d'iodure de sodium à 16 jours d'incubation, une hypertrophie thyroïdienne, avec épithélium bas et vésicules volumineuses riches en colloïde, c'est-à-dire un aspect d'hypofonctionnement. Ces faits sont confirmés par STOLL et coll. (1956), après une injection très précoce d'iodure de sodium, au 2^e jour de l'incubation.

B. — LA FONCTION THYRÉOTROPE DE L'HYPOPHYSE EMBRYONNAIRE. — a) *Mise en évidence de la présence d'hormone thyroïdienne dans l'hypophyse embryonnaire.* — Les expériences de FUGO et MARTINDALE donnent une preuve indirecte de la présence d'hormone thyroïdienne dans l'hypophyse embryonnaire. La mise en évidence directe de cette hormone chez l'embryon a été faite, en premier lieu, par STODITSKI (1946). Cet auteur pratique la greffe chorio-allantoidienne d'hypophyses embryonnaires d'âge variable sur des embryons-hôtes d'âge également variable. Il en conclut que l'activité thyroïdienne de l'hypophyse embryonnaire commence au 8^e jour de l'incubation. Nous procéderons ultérieurement à une étude critique de ce travail.

Nous-même (TIXIER-VIDAL, 1955, 1956) avons repris cette étude en utilisant la technique de WOLFF et HAFEN de culture d'organes sur milieu anormal. Parallèlement à cette technique, nous avons effectué des expériences de greffes chorio-allantoidiennes d'hypophyses embryonnaires. Ayant d'abord mis en évidence la présence d'hormone thyroïdienne dans l'hypophyse de l'embryon de 15 jours, nous avons pu montrer, d'une part, que la sensibilité de la thyroïde à l'hypophyse embryonnaire apparaît au cours du 6^e jour et, d'autre part, que la sécrétion thyroïdienne de l'hypophyse commence au cours du 7^e jour.

b) *Recherche in vitro des facteurs de la différenciation de la fonction thyroïdienne*. — MOSCONA (1952), appliquant la technique de Miss FELL, c'est-à-dire utilisant un milieu de culture non « anormal », a effectué des cultures prolongées d'hypophyses embryonnaires, et montré que la différenciation cyto-logique hypophysaire dans ces conditions est normale (coloration par l'azan).

Utilisant la technique de WOLFF, nous avons pu montrer (TIXIER-VIDAL, 1957 b) que la fonction thyroïdienne de l'hypophyse embryonnaire apparaît et se développe *in vitro*, lorsque celle-ci est explantée à des stades très précoces. Cette fonction possède donc la faculté d'autodifférenciation. Nous avons pu constater que l'explantation et la culture simultanées de l'hypothalamus et de l'hypophyse ne modifient pas l'intensité de l'effet thyroïdienne.

c) *Influence sur l'histogenèse hypophysaire de l'injection d'un antithyroïdien*. — Nous avons effectué cette étude (TIXIER-VIDAL, 1954) chez l'embryon soumis à l'action de la thiourée; nous avons pu constater ainsi que les cellules Mac Manus positives et cyanophiles de l'hypophyse antérieure sont modifiées à la suite de l'injection de thiourée. A notre connaissance, il n'existe pas d'autres travaux sur ce sujet.

3. — DONNÉES CHIMIQUES.

Les données chimiques sont relatives à la présence d'iode dans la thyroïde embryonnaire et aux synthèses iodées effectuées par la glande. Nous envisagerons d'abord le cas de la thyroïde normale, puis de la thyroïde soumise à certaines conditions expérimentales.

A. — THYROÏDE NORMALE. — SUN, en 1933, par analyse microchimique, décèle la présence d'iode dans la thyroïde de l'embryon de 10 jours. D'autre part, UHLENHUT et EBELING (1925) constatent que la thyroïde de l'embryon, en fin d'incubation, est capable de déclencher la métamorphose du Têtard. HOPKINS (1935) constate le même fait avec des thyroïdes d'embryons de 10 jours; ce résultat cependant n'a pas pu être confirmé par CARPENTER. La difficulté majeure de ces travaux résidait dans les très petites quantités de substances mises en jeu. L'emploi de la technique des éléments marqués a fait progresser considérablement les connaissances relatives à cette question.

Selon STOLL et BLANQUET (1952), la thyroïde de l'embryon concentre l'iode marqué à 7 jours d'incubation; ce fait est confirmé par WOLLMANN et ZWILLING (1953); selon les auteurs et la technique employée, le pouvoir de concentration se manifesterait plus ou moins tôt : à 11 jours (HANSBOROUGH et KHAN, 1951), à 10 jours (TRUNNELL et BRAYER, 1953), à 9 jours (HUNT, 1953), à 8 jours (CARPENTER, BEATTIE et CHAMBERS, 1954).

Si l'on injecte à la Poule des iodures marqués, la thyroïde des embryons issus de leurs œufs présente, à 10 jours, les premières traces de radio-iode (BLANQUET, STOLL et CAPOT, 1952; STOLL et BLANQUET, 1953). Tous ces auteurs constatent une augmentation du pouvoir de concentration de l'iode au cours du développement, particulièrement à partir de 12 jours (STOLL et coll., 1956). Le devenir de l'iode marqué, ainsi fixé par la thyroïde, a pu être étudié grâce aux techniques de radiochromatographie. TRUNNELL et WADE (1955) ont ainsi montré que la thyroïde effectue successivement la synthèse de mono-iodotyrosine, diiodotyrosine et enfin de la thyroxine, décelable à partir de 10 jours d'incubation. BLANQUET, STOLL et coll. (1953) décèlent, par une technique analogue, la présence de thyroxine dans la thyroïde de l'embryon de 12 jours; cette même substance est décelable, dès 10 jours, dans les tissus de l'embryon (MEYNIEL, BLANQUET et coll., 1955).

c) *Fixation d'iode par la thyroïde embryonnaire dans certaines conditions expérimentales.* — La thyroïde mise en culture à 8 jours d'incubation, selon la technique de Miss FELL, fixe le radio-iode après 2 ou 3 jours de culture (GAILLARD, 1953). Ce fait est confirmé par CARPENTER, BEATTIE et CHAMBERS (1954) qui constatent que la fixation d'iode est quantitativement comparable, à âge égal, *in vivo* et *in vitro*. GONZALÈS (1954), pratiquant la même technique de culture, recherche les étapes de la formation de la thyroxine dans ces conditions; il constate que les synthèses iodées, d'abord normales pendant les deux premiers jours de culture, régressent ensuite et ne dépassent pas le stade de la mono-iodotyrosine; l'auteur attribue ce fait à l'absence d'hormone thyroïdienne, bien qu'il emploie un milieu riche en plasma. TRUNNEL et BRAYER (1953) constatent que, chez l'embryon soumis à une injection d'hormone thyroïdienne, la quantité d'iode fixée par l'ensemble de l'organisme est supérieure à la quantité fixée chez l'embryon normal. Selon STOLL et MARAUD (1956), l'injection d'iodure de sodium à dose suffisante (1 mg) diminue la capacité de fixation d'iode de la thyroïde embryonnaire. L'hypophysectomie précoce ne modifie le pouvoir de concentration d'iode par la thyroïde embryonnaire qu'à partir du 13^e jour d'incubation (MARAUD, STOLL et BLANQUET, 1957).

2. — Embryons de Batraciens.

Le têtard d'Amphibien se prêtant particulièrement bien à l'expérimentation, c'est dans cette classe qu'ont été effectués les premiers travaux relatifs à la naissance des corrélations hypophyso-thyroïdiennes. Par contre, chez les Poissons, ce problème a été abordé beaucoup plus tardivement et il est encore peu exploré. VIVIEN et RECHENMANN (1954) observent chez l'embryon de Roussette que la fixation d'iode commence longtemps avant que n'apparaissent la structure vésiculaire et toute trace de colloïde; l'hypophysectomie semble inhiber les processus de fixation et de concentration de l'iode. OLIVEREAU (1956) constate la présence d'iode lié organiquement dans l'endostyle de l'Ammocète, donc en absence totale d'organisation folliculaire et de colloïde.

Les travaux relatifs aux larves de Batraciens sont extrêmement nombreux et les rapports hypophyso-thyroïdiens y ont été étudiés sous leurs différents aspects : fixation d'iode radio-actif par la thyroïde du têtard, variations de l'activité sécrétoire de la thyroïde au cours de la vie larvaire, effet de l'hypophysectomie sur la thyroïde, évolution du pouvoir thyroïdien de l'hypophyse au cours du développement, données cytologiques relatives à cette même glande, données relatives à l'existence d'un contrôle hypothalamique de la fonction thyroïdienne. La technique de radio-autographie permet de déceler les premières traces d'iode lié organiquement, au moment où apparaissent les premiers follicules avec colloïde, chez le têtard de 10 mm de *Hyla regilla* (GORBMANN et EVANS, 1941 a). ALLEN (1938), résumant l'ensemble des données relatives à l'évolution histologique de la thyroïde chez le têtard d'Anoure, au cours de la métamorphose, distingue deux phases : la première, qui correspond au développement des pattes postérieures, est une phase d'accumulation de la colloïde; la seconde, qui se déroule pendant la suite des modifications corporelles, est une phase de décharge de colloïde avec épithélium élevé; la fin de la métamorphose s'accompagne d'un aplatissement de l'épithélium thyroïdien. Plus récemment, SAXEN et coll. (1957) confirment l'ensemble de ces faits chez *Xenopus Lævis* et les complètent par des données biochimiques; le pouvoir de fixation de l'iode augmente au cours de la première phase, et décroît au cours de la seconde, alors que le taux des protéines iodées dans l'organisme augmente.

L'hypophysectomie, réalisée à différents stades chez des têtards d'Anoures, retarde la différenciation thyroïdienne : les follicules sont rares, la colloïde peu abondante ; la formation de colloïde et la croissance des follicules sont restaurées par des implants hypophysaires (voir revue d'ensemble de ALLEN, 1938, et de WILLIER, 1955). La date d'apparition du pouvoir thyroïdrotrope est très précoce ; ETKIN (1935, 1939), chez *Rana Sylvatica* et *Rana pipiens*, constate son existence 7 jours après le stade du bourgeon caudal, alors que la colloïde commence à apparaître dans la thyroïde normale ; ensuite, le pouvoir thyroïdrotrope passe par un maximum entre 14 et 19 jours après le stade du bourgeon caudal, puis il reste stationnaire ou décroît. Ces faits sont confirmés par des données cytologiques très récentes, relatives à l'évolution des cellules Mac Manus positives chez le Xénope (CORDIER, 1954 ; SAXEN, 1957) et chez le Pleurodèle (PASTEELS Jr., 1957). Chez le Pleurodèle, l'apparition des cellules Mac Manus positives est précoce et coïncide avec l'apparition de la colloïde et des vésicules thyroïdiennes ; elle est plus tardive chez le Xénope. Pendant la première partie de la métamorphose, les cellules Mac Manus positives s'hypertrophient fortement et s'enrichissent en granulations ; ensuite ces cellules se rétractent et se dégranulent ; leur aspect redevient normal dans les semaines qui suivent la métamorphose.

D'autre part, on sait que l'introduction d'antithyroïdiens dans le liquide d'élevage des embryons empêche la métamorphose (GORDON, GOLDSMITH et CHARIPPER, 1943 ; DELSOL, 1952), entraîne l'hypertrophie thyroïdienne et hypophysaire (DELSOL, 1952) et l'hypocyanophilie des cellules de l'hypophyse (GASHE, 1946).

Enfin, le problème de l'existence d'un contrôle hypothalamique de la fonction thyroïdrotrope a déjà donné lieu à d'assez nombreux travaux, parfois contradictoires. Selon ETKIN (1935, 1938) chez la grenouille, et ATWELL (1940) chez l'Amblystome, le développement de la fonction thyroïdrotrope est normal, en dehors de tout contact avec le tissu nerveux. BURCH (1939), chez la grenouille, aboutit à une conclusion inverse, mais il isole l'ébauche hypophysaire de l'infundibulum beaucoup plus tôt. Chez le Pleurodèle, PASTEELS Jr. (1957) démontre de façon indiscutable que la fonction thyroïdrotrope ne se différencie pas lorsque l'hypophyse est privée de tout contact avec le cerveau.

3. — *Fœtus de Mammifères.*

La question des rapports hypophyso-thyroïdiens, bien qu'abordée beaucoup plus tardivement, a déjà donné lieu à d'assez nombreux travaux.

La différenciation morphologique de la thyroïde fœtale, la fixation d'iode, l'existence d'iode lié organiquement, ont été étudiées chez un grand nombre d'espèces ; nous citerons en particulier le Lapin (JOST, MOREL et MAROIS, 1949 et 1952 ; WATERMAN et GORBMAN, 1953 ; COURRIER et ZIZINE, 1957), le Rat (GORBMAN et EVANS, 1941 b et 1943 ; GELOSO, 1956), le Cobaye (LOGOTHETOPOULOS et SCOTT, 1956), le Porc (RUMPH et SMITH, 1926 ; RANKIN, 1941), le Veau (KONEFF et coll., 1949 ; GORBMAN et coll., 1952), le Mouton (BARNES et coll., 1957), l'Homme (CHAPMAN et coll., 1948). Nous résumerons les résultats sur le tableau ci-après, p. 245.

On remarque que, chez certaines espèces, la thyroïde est capable de fixer l'iode avant d'élaborer de la colloïde ; la présence d'iode lié organiquement est contemporaine de l'apparition de colloïde chez le Rat, plus précoce chez le Porc et le Veau. De même que la quantité de colloïde, le pouvoir de fixation de l'iode augmente fortement au cours du développement et peut devenir supérieur à celui de la thyroïde maternelle (Veau, Cobaye). La réalisation par la thyroïde embryonnaire de synthèses hormonales iodées a été observée chez le fœtus de

Espèce	Date moyenne de l'apparition du pouvoir de fixer l'iode	Date moyenne d'apparition de la colloïde	Durée moyenne de la gestation
Rat	19 jours.	19 jours.	21 jours.
Lapin	17-20 »	20-21 »	30 »
Cobaye	28 »	28 »	70 »
Porc	46-50 »	52 »	115 »
Mouton	50 »	52 »	146 »
Veau	60 »	75-88 »	284 »
Homme	14 ^e semaine.	14 ^e semaine.	280 »

Vache, de Lapin et de Rat; chez ce dernier à terme, la vitesse des synthèses iodées est plus grande que chez la mère. La présence de ces mêmes hormones dans le sang fœtal a été observée chez le Rat (GELOSO, 1958); il semble, cependant, chez le fœtus de Lapin, que la quantité d'hormones thyroïdiennes présente dans le sang soit faible par rapport aux iodures minéraux (COURRIER et ZIZINE, 1957). Par ailleurs, les observations morphologiques de ARON (1926), chez diverses espèces, semblent indiquer l'existence d'une phase d'accumulation de colloïde suivie d'une « flexion physiologique » inaugurant une phase de décharge.

L'influence de l'hypophysectomie sur la différenciation thyroïdienne a été étudiée chez le Lapin (JOST, MOREL et MAROIS, 1952; JOST, 1953), le Rat (JOST, 1951-1953) et la Souris (RAYNAUD et FRILLEY, 1948). La différenciation thyroïdienne est freinée ou retardée, la thyroïde n'élaborant que de faibles quantités de colloïde. En fin de gestation, l'affinité pour l'iode est réduite chez le Lapin (JOST, MOREL et MAROIS), et la thyroxinogenèse ralentie chez le Rat (GELOSO, 1956). La variation de la richesse de l'hypophyse fœtale en substance Mac Manus positive a été étudiée pour la première fois, chez le Lapin, par JOST et GONSE (1953). Ces auteurs mettent en évidence une phase de mise en charge entre 19 et 22-23 jours, suivie d'une décharge extrêmement nette dans les jours suivants; cette décharge est contemporaine de la phase de croissance de la colloïde et des follicules thyroïdiens, inhibée par l'hypophysectomie. L'hypophyse subit donc, à une période déterminée du développement, une « crise physiologique ». Ce phénomène est observé à nouveau, par JOST et TAVERNIER (1955), chez le fœtus de Rat, où le nombre des cellules Mac Manus positives de l'hypophyse diminue au moment du terme. Par une méthode expérimentale, PETROVIC et ARON (1955-1957) établissent, chez le Cobaye, la date d'apparition du pouvoir thyroïdrotrope chez le fœtus de 4,5 cm (6^e semaine); le maximum de cette activité est atteint chez le fœtus de 8,5-9,5 cm et il est alors sensiblement égal à celui d'une masse égale d'hypophyse de fœtus à terme ou même d'adulte.

Signalons, en outre, que la thyroïde fœtale réagit à l'injection d'hormone thyroïdrotrope lorsque celle-ci est introduite directement dans le fœtus de Cobaye (ARON, 1933) et de Rat (SETHRE et WELLS, 1951). De nombreux travaux ont montré que l'injection d'antithyroïdiens à la femelle gestante provoque une hypertrophie thyroïdienne du fœtus; en particulier chez le Cobaye (LOGOTHETOPoulos et SCOTT, 1956), la réaction morphologique de la thyroïde fœtale est décelable dès le 36^e jour de gestation. PETERSON et YOUNG (1952) constatant, après ARON (1930), l'imperméabilité du placenta à la thyrotrophine, concluent que l'hypophyse fœtale est seule responsable de la réaction de la thyroïde fœtale; celle-ci se produit encore chez le fœtus de Rat après hypophysectomie de la mère (NIKITOVITCH et KNOBIL, 1955), mais ne se produit plus après hypophysectomie du fœtus (JOST, 1957). L'étude du fonctionnement thyroïdien chez le fœtus des Mammifères présente de grosses difficultés dues aux interactions possibles

avec le métabolisme thyroïdien de la mère et à l'existence de la barrière placentaire, dont la perméabilité varie selon les substances. Nous n'exposerons pas ici les nombreuses données déjà acquises relativement à ce problème qui s'écarte un peu de notre sujet.

L'existence d'un contrôle hypothalamique de la fonction thyrotrope chez le fœtus a été encore très peu étudiée. GOLBERT, KNOBIL et GREEP (1955) observent que des hypophyses fœtales de Rat, greffées dans la chambre antérieure de l'œil d'un hôte hypophysectomisé, n'entretiennent que partiellement la fonction thyroïdienne de l'hôte. GREER et SIPERSTEIN (1956) implantent des hypophyses fœtales de souris de 12-14 jours, avec ou sans la région hypothalamique; ils n'observent pas de différence dans l'intensité de l'effet thyrotrope exercé par les deux types d'implants.

**

Après cet examen de la bibliographie, nous aborderons l'exposé de nos recherches personnelles. Nous tenterons ensuite d'élaborer une synthèse des connaissances actuelles relatives aux corrélations hypophyso-thyroïdiennes chez l'embryon de Poulet, puis de situer ces connaissances par rapport aux données bibliographiques relatives aux autres embryons de Vertébrés.

En 1950, au moment où nous avons commencé nos recherches, l'existence d'un contrôle de la thyroïde par l'hypophyse embryonnaire était discutée chez les Oiseaux, très anciennement démontrée chez les Batraciens; chez les Mammifères, la question était abordée par RAYNAUD et FRILLEY, d'une part, et par JOST, d'autre part. Chez l'embryon de Poulet, le problème était donc posé; un certain nombre d'auteurs avaient étudié séparément quelques-uns de ses aspects, mais aucun travail d'ensemble n'existait sur ce sujet. Nos recherches ont donc eu pour but, d'abord de confirmer l'existence d'un pouvoir thyrotrope de l'hypophyse embryonnaire et de la sensibilité de la thyroïde embryonnaire à cette hormone endogène. Ensuite, et cela était notre objectif essentiel, nous avons analysé de façon plus précise les corrélations existant entre ces deux glandes : chronologie des phénomènes sécrétoires, preuves de l'existence d'un équilibre endocrinien entre ces deux glandes. Nous nous sommes placée du point de vue de l'histophysiologiste; d'une part, nous avons utilisé, pour apprécier l'activité sécrétoire de ces glandes, des tests morphologiques; d'autre part, nous avons tenté d'interpréter la signification fonctionnelle des faits histologiques normaux grâce à des interventions expérimentales. Dans l'exposé de nos recherches, dont une partie a fait l'objet de publications préliminaires citées précédemment, nous envisagerons successivement, en trois chapitres distincts, les trois aspects suivants du problème :

1° Mise en évidence des relations hypophyso-thyroïdiennes. Etude chronologique de ces relations au cours de la vie embryonnaire.

2° Etude *in vitro*, sur un milieu an hormonal, de la différenciation de la

thyroïde embryonnaire et de l'apparition de la fonction thyroïdienne de l'hypophyse embryonnaire.

3° Variations concomitantes de l'histogenèse thyroïdienne et de l'histogenèse hypophysaire dans certaines conditions expérimentales.

Au préalable, nous donnerons les informations nécessaires sur le matériel utilisé et les techniques employées.

II. — MATÉRIEL ET TECHNIQUES

Pour l'ensemble de nos recherches, nous avons utilisé plus de 1 500 embryons de races pures : Bresse noire, Bresse blanche, Sussex, Rhodes, Plymouth, Gâtinaise. Pour chaque expérience, les embryons témoins étaient évidemment de même race que les embryons traités et incubés en même temps que ces derniers.

A. — TECHNIQUES HISTOLOGIQUES ET CYTOLOGIQUES

1. — THYROÏDES

A. *Histologie*. — Nous avons utilisé comme fixateur le Susa et le Bouin-Hollande; ce dernier a été le seul utilisé pour les thyroïdes cultivées *in vitro*; nous avons pu constater que le Helly est peu favorable à la fixation des thyroïdes. Deux techniques de coloration ont été employées : l'Azan de Heidenhain et la technique de Mac Manus au P. A. S.; ces deux méthodes sont favorables à la mise en évidence de petites quantités de colloïde, mais la seconde donne des résultats plus constants.

B. *Cytologie*. — Pour la mise en évidence du chondriome, après plusieurs essais, nous avons adopté la technique suivante : fixation au Helly pendant 2 ou 3 heures, suivie d'une postchromisation à froid dans le bichromate de potassium à 3 % pendant 4 jours.

Le chondriome fut coloré par la fuchsine d'Altman, suivie d'une différenciation rapide à l'orange G à saturation dans l'alcool à 70°, puis d'une coloration très rapide par le vert de méthyle à 0,25 %.

Pour la mise en évidence de l'appareil de Golgi, nous avons pratiqué une fixation dans le liquide de Champy pendant 48 heures, suivie d'une imprégnation dans l'acide osmique à 1 %, à l'étuve à 37°, pendant une durée variant de 6 à 9 jours suivant le volume thyroïdien. Les préparations ont été examinées sans coloration.

Nous avons mis en évidence les gouttelettes de colloïde intra-cellulaires par la technique de Dvoskin (1947). On sait que, selon de Robertis (1941), la technique de Altman-Gersh modifiée par Hørr, conserve particulièrement bien les gouttelettes de colloïde intra-cellulaires; l'auteur colore ces dernières par le bleu de Heidenhain, précédé d'un mordantage à l'acide phosphotungstique; il utilise cette technique comme un test très sensible de l'hormone thyroïdienne. Dvoskin (1947) confirme la signification physiologique de cette technique, chez le poussin, et

montre que le liquide de Carnoy préserve bien les gouttelettes de colloïde intra-cellulaires. Nous avons utilisé ce fixateur chez l'embryon, et pu vérifier qu'il conserve beaucoup mieux les gouttelettes de colloïde intra-cellulaires que le Susa ou le Bouin-Hollande. La durée de la fixation varie de 1/4 d'heure à 1/2 heure, et l'emparaffinage est très rapide. Nous avons ensuite effectué une coloration par l'Azan, en employant les temps préconisés par DE ROBERTIS pour l'acide phosphotungstique et le bleu. Par la suite, nous avons effectué, au lieu de l'Azan, une coloration par la technique de Mac Manus, suivie d'une coloration à l'hémalum; les préparations obtenues sont plus jolies et les gouttelettes intra-cellulaires beaucoup plus lisibles.

2. — HYPOPHYSES

a) *Fixation*. — Nous avons tenu compte des travaux de RACADOT (1949), sur l'hypophyse des embryons de Mammifères, pour le choix de nos fixateurs. Comme cet auteur, nous avons pu constater que le Susa, le Bouin-Hollande, ne conservent pas, ou très peu, les granulations caractéristiques de l'hypophyse embryonnaire et se révèlent donc peu propices à notre étude. Nous avons adopté, en général, le liquide de Helly. La fixation a lieu soit *in situ*, l'hypophyse étant bien dégagée, soit après dissection complète, en immergeant directement la glande dans le fixateur. La durée de la fixation varie de 2 à 4 heures. Dans quelques cas, nous avons utilisé le liquide de Regaud et le formol salé qui conservent bien les granulations Mac Manus positives, mais conservent mal les limites cellulaires. Après fixation et passage dans l'alcool à 70°, les hypophyses sont extraites de la selle turcique. Pour obtenir des coupes parfaitement orientées, nous avons pratiqué une inclusion mixte à la gélose-paraffine; les coupes sont effectuées à 5 μ , dans quelques cas à 2,5 μ . En ce qui concerne les stades plus jeunes que 10 jours, la région entière a été coupée.

b) *Colorations*. — Deux colorations de base ont été utilisées : l'Azan et la technique de Mac Manus.

L'Azan (technique de GABE). Après de nombreux essais, nous avons utilisé les temps suivants pour les phases essentielles de la coloration :

— azocarmin G à 1 % dans l'eau distillée acétifiée à 1 % — à l'étuve à 58° : 45 minutes à 1 heure;

— rinçage à l'eau distillée froide;

— différenciation dans l'alcool aniliné à 1 % (la différenciation doit être assez poussée si l'on veut éviter l'empâtement des granulations acidophiles);

— acide phosphotungstique à 5 % : 15 minutes;

— bleu de Heindenhain dilué au 1/3 : 45 minutes;

— différenciation rapide dans l'alcool à 95°.

Technique de Mac Manus au P. A. S. — A la suite des travaux de HERLANT (1950), de PURVES et GRIESBACH (1951 a) chez le Rat et le Cobaye, de JOST et GONSE (1953) chez l'embryon de Lapin, on sait que cette technique met en évidence les glycoprotéines des cellules à hormones gonadotrope et thyrotrope.

Technique de Gomori à la fuchsine paraldéhydrique. — Selon PURVES et GRIESBACH (1951 b et c), cette technique colore sélectivement les cellules à hormone thyrotrope de l'hypophyse antérieure du Rat. HERLANT (1956) confirme la spécificité de cette technique chez la Chauve-Souris. Nous avons pratiqué cette coloration selon la méthode préconisée par GOMORI, puis selon la modification proposée par GABE (1953), avec ou sans oxydation permanganique préalable.

B. — TECHNIQUES HISTOMÉTRIQUES

1. — LA THYROÏDE

Nous avons effectué sur les préparations obtenues des mesures de la hauteur de l'épithélium folliculaire et du diamètre extérieur des follicules. Ces mesures ont été faites à l'aide d'un oculaire micrométrique sur différentes régions d'une coupe médiane de chaque glande; les coupes sont examinées à un grossissement de 450. Les chiffres exprimés correspondent à la moyenne de 10 mesures par coupe.

En outre, nous avons cherché à évaluer le pourcentage relatif des divers constituants du tissu thyroïdien : épithélium folliculaire, colloïde et tissu indifférencié. Pour cela, nous avons utilisé la méthode de UOTILA et KANNAS (1952), établie pour des thyroïdes d'adulte et déjà appliquée chez le Poussin par WAHLBERG (1955). Ces auteurs déterminent le pourcentage d'épithélium, de colloïde et de stroma (vaisseaux, nerfs et tissu conjonctif) grâce à la méthode suivante. Ils projettent l'image de la préparation sur une feuille de papier comportant deux traits tracés à angle droit, selon deux diamètres du champ microscopique. Le long de chacun de ces deux axes, ils mesurent la longueur des segments couverts respectivement par la colloïde, l'épithélium et le stroma; le total de chacun de ces trois groupes de mesures, ramené à la longueur des axes, donne le pourcentage cherché. Nous avons légèrement modifié cette méthode, en vue de l'étude de glandes embryonnaires où les éléments sont de petite taille; de plus, le stroma est ici constitué en majorité par le tissu indifférencié. Nos mesures sont effectuées directement sur la coupe examinée à un grossissement de 450 et à l'aide d'un oculaire micrométrique.

Sur une coupe médiane, on isole 3 champs, 2 latéraux, 1 central; sur chaque champ, on compte, selon deux axes perpendiculaires, le nombre de divisions du micromètre couvertes respectivement par chacun des différents constituants du tissu. On effectue donc, sur la même coupe, 6 mesures, correspondant chacune à une longueur égale à 100 divisions de l'oculaire micrométrique; chaque glande est ainsi caractérisée par la moyenne de 6 mesures. Cette méthode nous a paru être la mieux adaptée aux problèmes qui nous intéressent ici. Elle donne une idée assez exacte du pourcentage de colloïde, car la mesure des segments couverts par les plages de colloïde est facile. Elle permet d'apprécier l'évolution quantitative du tissu indifférencié; la mesure comporte une marge d'incertitude, due à la difficulté de distinguer un jeune follicule, coupé tangentiellement, du tissu cordonal proprement dit; cependant, elle présente beaucoup d'intérêt pour une glande en voie d'histogenèse. Enfin, cette méthode permet d'apprécier la quantité relative d'épithélium folliculaire présent dans la glande, complétant ainsi les mesures de la hauteur épithéliale.

2. — L'HYPOPHYSE

Nous avons pratiqué sur les coupes d'hypophyses embryonnaires deux types de mesures destinées, les unes à donner une idée de la croissance de la glande, les autres à donner une idée de l'augmentation numérique des cellules Mac Manus positives, pendant toute la durée du développement.

a) *Evolution du volume glandulaire.* — Nous avons adopté, comme index de croissance de la glande, la surface d'une coupe sagittale médiane. L'hypophyse

est en effet symétrique, par rapport au plan sagittal de l'animal, pendant toute la durée du développement, et la coupe sagittale médiane représente la plus grande section de la glande; l'évolution de sa surface peut donc donner une idée exacte de la croissance en volume de la glande. Le contour de la coupe est dessiné au microscope à projection. La surface est ensuite mesurée au planimètre. Tenant compte du grandissement employé, on peut mesurer ainsi chaque surface en millièmes de mm².

b) *Evolution numérique des cellules Mac Manus positives au cours du développement.* — Etant donné la répartition des cellules Mac Manus positives dans l'ensemble du lobe céphalique de l'hypophyse embryonnaire, nous avons suivi l'évolution de leur nombre dans la totalité d'une coupe sagittale médiane, pour chaque glande. Les cellules Mac Manus positives de chaque coupe, examinée à l'objectif à immersion, sont comptées à l'aide d'un oculaire quadrillé qui permet une exploration systématique de la coupe. Cette méthode présente plusieurs difficultés, qui sont autant de causes d'erreur. Il est nécessaire de comparer des coupes d'épaisseur rigoureusement égale (5 μ). Les erreurs de comptage sont inévitables, mais paraissent négligeables devant l'importance du chiffre total obtenu pour chaque coupe. Enfin, la plus grande difficulté réside dans l'appréciation des cellules très pauvres en substance Mac Manus positive, répartie de façon diffuse dans le cytoplasme; pour limiter cette marge d'erreur, nous avons effectué le travail de comptage en série, de façon à conserver le souvenir de la teinte de référence choisie. Nous considérons donc que ces résultats nous donnent une idée de l'allure du phénomène, mais non pas une appréciation rigoureuse du contenu en substance Mac Manus positive pour chaque stade.

C. — TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES

1. — EXPÉRIENCES EFFECTUÉES « IN VIVO ».

a) *Injections intra-vitellines.* — Nous avons pratiqué des injections intra-vitellines au 7^e jour de l'incubation, soit de thiourée, soit de thyroxine. Après avoir constaté que l'injection intra-vitelline de 0,5 cm³ d'eau distillée, ou de sérum physiologique, entraîne une mortalité quasi totale des embryons dans les jours suivant l'intervention, nous avons été amenée à utiliser une solution saline contenant 6,75 ‰ de Cl NA (0,115 molécule-gramme par litre), qui s'est révélée beaucoup moins néfaste. La composition de la solution de thiourée injectée a été déterminée de façon à atteindre la même concentration moléculaire, soit :

100 cm³ eau distillée,
0,5 g de thiourée (CS [NH₂] 2),
0,30 g de Cl NA.

On injecte 0,5 cm³ de cette solution dans le sac vitellin, soit 2,5 mg de thiourée par embryon; l'injection peut être répétée à 15 jours.

La mortalité des embryons traités à la thiourée est identique à celle des embryons injectés avec la solution saline témoin, c'est-à-dire de 20 % environ. La solution de thyroxine injectée a la composition suivante :

eau distillée : 100 cm³,
Cl NA : 6,75 g,
thyroxine : 1 000 γ .

On injecte 0,5 cm³ de cette solution, soit 5 γ de thyroxine, par embryon; l'injection peut être répétée à 14 et à 18 jours. Dans cette expérience, la mortalité est beaucoup plus forte (de 35 % à 50 %); cette mortalité est due vraisemblablement à la thyroxine.

b) *Greffes chorio-allantoïdiennes.* — Nous avons pratiqué la technique classique des greffes chorio-allantoïdiennes. Des hypophyses embryonnaires, d'âge variant de 8 à 18 jours, ont été greffées sur des hôtes âgés de 6 à 13 jours d'incubation. Les glandes, disséquées, sont lavées dans le liquide de Tyrode, puis déposées sur un vaisseau de la membrane chorio-allantoïdienne. La prise de la greffe est très rapide et la mortalité faible.

2. — EXPÉRIENCES EFFECTUÉES « IN VITRO »

Nous avons déjà souligné l'intérêt de la méthode de culture d'organes de WOLFF et HAFEN (1951-1952) sur milieu an hormonal, pour l'étude de la différenciation de la thyroïde et de l'hypophyse. Nous avons donc mis en œuvre cette technique, en utilisant un milieu de culture naturel et an hormonal, c'est-à-dire dans lequel le seul liquide biologique est du jus d'embryon très jeune. Pour éviter la présence de traces d'hormone thyroïdienne, nous avons utilisé exclusivement du jus d'embryon de 5, 6 ou 7 jours. Nous avons fait subir (TIXIER, 1956) quelques modifications à la composition du milieu standard préconisé par WOLFF. D'une part, le milieu est enrichi en jus d'embryon : sa composition est la suivante :

gélose (1 g d'agar-agar pour 100 cm³ de liquide de Gey) : 9 gouttes,
 extrait d'embryon de poulet (5 à 7 jours) non dilué : 6 gouttes,
 S. pénicilline retard : 1 goutte.

Ce mélange est effectué ainsi dans chaque récipient de culture, ou « salière », préconisé par les auteurs de la méthode. D'autre part, pour pallier la difficulté que constitue la très petite taille des thyroïdes et des hypophyses d'embryons très jeunes, après les avoir soigneusement débarrassées du mésenchyme qui les entoure, nous les mettons en culture au contact d'un fragment de muscle cardiaque. L'ensemble « s'épithélise » rapidement et les glandes semblent greffées dans le myocarde; cette technique donne un très fort pourcentage de survie; les battements cardiaques se poursuivent *in vitro* et constituent un test commode de la vitalité de la culture. Plusieurs essais ont été faits avec d'autres tissus porte-greffe (TIXIER-VIDAL, 1957) : foie, rate, cerveau; le muscle cardiaque s'est révélé le plus favorable, et donne avec régularité des résultats identiques aux meilleures cultures de thyroïdes et d'hypophyses isolées.

Au cours de nos expériences, les organes traités et les organes témoins sont cultivés dans des salières différentes, toutes autres conditions étant égales par ailleurs. En outre, pour chaque expérience, les thyroïdes témoins sont, autant que possible, les glandes symétriques des thyroïdes traitées, de façon à éliminer autant que possible les variations individuelles. Le détail et la durée des expériences seront précisés au cours de l'exposé de nos résultats.

III. — MISE EN ÉVIDENCE
DES RELATIONS HYPOPHYSO-THYROÏDIENNES.
ÉTUDE CHRONOLOGIQUE DE CES RELATIONS
AU COURS DE LA VIE EMBRYONNAIRE

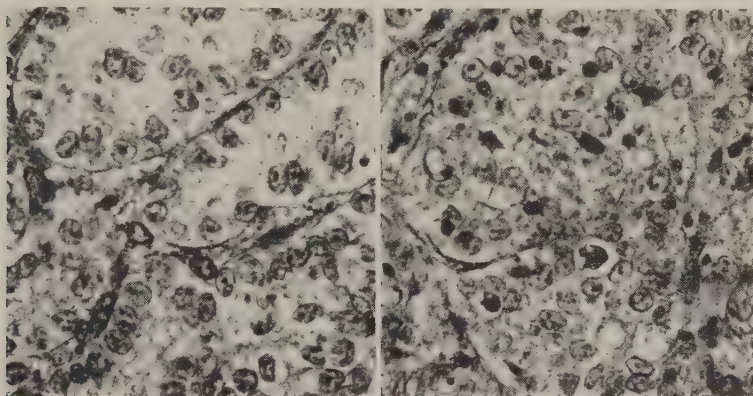
1. — EXPÉRIENCES PRÉLIMINAIRES : MISE EN ÉVIDENCE
DE L'EXISTENCE DES RELATIONS HYPOPHYSO-THYROÏDIENNES

Comme nous venons de le voir, on sait, depuis les travaux de WOODSIDE (1937), ARON (1939), STUDITSKII (1946), GAILLARD (1953), que la thyroïde embryonnaire est sensible à l'hormone thyroïdienne exogène; d'autre part, STUDITSKII (1946) a montré que l'hypophyse embryonnaire possède un pouvoir thyroïdienne, actif sur la thyroïde de l'embryon même. Nous avons d'abord cherché à confirmer ces données, en utilisant une méthode expérimentale différente, capable ensuite de mettre en évidence les toutes premières étapes du fonctionnement hypophysaire. En effet, les expériences des auteurs précédents s'adressent (sauf celles de STUDITSKII) à des embryons pris dans la seconde moitié de l'incubation; de plus, elles sont de durée assez longue pour des phénomènes ressortissant au domaine de l'embryologie où les faits évoluent parfois sur un rythme très rapide. Enfin, nous avons recherché un test très sensible de la stimulation thyroïdienne de la thyroïde embryonnaire.

Nous ne reviendrons pas sur les faits histologiques classiques relatifs à l'histogenèse thyroïdienne; ils ont été résumés précédemment. Nous précisons que, chez les embryons utilisés pour nos expériences, la colloïde apparaît à 10 jours en général, mais parfois déjà à 9 jours, et parfois seulement à 11 jours. Auparavant, la thyroïde est dépourvue de colloïde. Si, pendant cette période, elle est déjà sensible à l'hormone thyroïdienne, elle doit pouvoir constituer un bon test, car la thyroïde témoin est dépourvue de colloïde. Nous avons donc choisi comme récepteur la thyroïde d'embryon de 8 jours, mise en expérience pendant 24 heures. Nous avons recherché l'effet thyroïdienne d'hypophyses bien différenciées d'embryons de 15, 17 ou 18 jours. Trois types d'expériences ont été effectués.

1° *Expériences effectuées in vitro : cultures de thyroïdes d'embryons de 8 jours au contact d'hypophyses embryonnaires de 15 jours.* — Les thyroïdes d'embryons de 8 jours sont cultivées selon la technique de WOLFF et HAFEN, sur un milieu an hormonal dont la composition a été définie précédemment. Pour chaque embryon, une des deux thyroïdes est déposée au contact du lobe céphalique d'une hypophyse d'embryon de 15 jours, légèrement incisé au préalable; l'autre thyroïde est cultivée au contact de muscle cardiaque et jouera le rôle de témoin.

Sur 20 thyroïdes témoins ainsi cultivées pendant 24 heures, on observe, dans la moitié des cas, la formation de fins granules de colloïde, les autres pièces étant totalement dépourvues de colloïde. Les thyroïdes cultivées au contact d'hypophyses sont, au contraire, très riches en colloïde, présente sous forme de gouttes abondantes, parfois même au sein de petits follicules groupant jusqu'à 5 cellules (voir fig. 1). Ces faits sont observés dans 8 cas sur 8. Pour obtenir ce résultat, il est nécessaire d'inciser ou, mieux, de déchirer légèrement l'hypophyse, de façon à obtenir un contact parfait des cordons cellulaires thyroïdiens et hypophysaires. Si la thyroïde est cultivée à une petite distance de l'hypophyse, l'effet observé est beaucoup moins net.



Témoin.

Traité.

FIG. 1. — Thyroïdes d'embryons de 8 jours, cultivées pendant 24 heures, soit au contact d'une hypophyse d'embryon de 15 jours (traité), soit au contact de muscle cardiaque (témoin). (Mac Manus, hémalun, $\times 740$.)

On peut conclure de ces résultats que l'hypophyse embryonnaire exerce, *in vitro*, un effet stimulant sur l'activité sécrétoire de la thyroïde d'embryon de 8 jours. Il était intéressant de reprendre cette expérience *in vivo*, dans les mêmes conditions de durée.

2° *Expériences effectuées in vivo : greffes chorio-allantoïdiennes d'hypophyses d'embryons de 15, 16, 17 ou 18 jours sur un embryon âgé de 8 jours.* — On dépose, sur la membrane chorio-allantoïdienne d'un embryon de 8 jours, une hypophyse d'embryon âgé de 15 à 18 jours; 24 heures après, on pratique l'autopsie et on procède à l'examen histologique des thyroïdes. Sur 12 embryons traités, on constate dans 7 cas l'apparition de fortes quantités de colloïde et même la formation de petits follicules (voir fig. 2). La thyroïde des témoins est dépourvue, ou

presque, de colloïde. L'effet thyroïdrotrope de l'hypophyse embryonnaire, observé *in vitro* par contact direct avec le récepteur, est donc bien un effet de nature hormonale, transmissible par la voie circulatoire.

Il était intéressant de comparer ces résultats à l'effet exercé *in vitro*, dans les mêmes conditions de durée, par une hormone thyroïdrotrope d'origine exogène, introduite dans le milieu de culture.

3° Cultures de thyroïdes d'embryons de 8 jours pendant 24 heures sur un milieu contenant de l'hormone thyroïdrotrope. — L'hormone thyroïdrotrope (1) est introduite dans le milieu de culture au moment de la prépa-

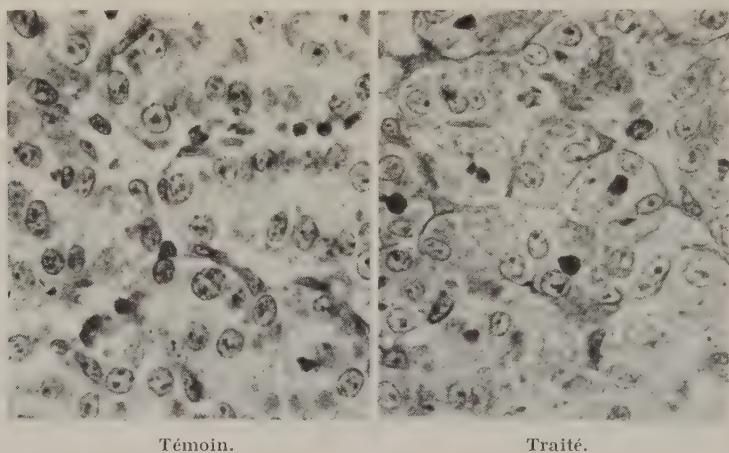


FIG. 2. — Thyroïdes d'embryons de 9 jours, témoin et traité à 8 jours (greffe chorio-allantoidienne d'hypophyses d'embryons de 17 jours. (Mac Manus, hémalum, $\times 700$.)

ration de ce dernier, sous forme de 2 gouttes remplaçant 2 g de jus embryonnaire; ceci représente une dose de 3 milli-unités, pour une saïière dans laquelle on cultive simultanément de 2 à 6 thyroïdes. Au total, 14 thyroïdes ont été traitées, 10 d'entre elles cultivées sur du muscle cardiaque, 4 d'entre elles sans myocarde. Dans tous les cas, on a observé une intense formation de gouttes de colloïde par rapport aux témoins; la stimulation est plus nette sur les 10 thyroïdes cultivées au contact de muscle cardiaque; parmi ces dernières, 4 d'entre elles sont extrêmement riches en colloïde spumeuse, avec des follicules aplatis groupant 9 cellules (voir fig. 3); une telle réaction n'a jamais été observée dans les cas précédents. Si l'on compare l'effet de l'hormone thyroïdrotrope exogène introduite dans le milieu, à l'effet exercé par une hypophyse embryonnaire, sur la thyroïde embryonnaire de 8 jours, on retiendra qu'ils sont

(1) Thyrotropin Ref. Standard. — U. S. P.

de même nature : dans les deux cas, il y a stimulation de la formation de colloïde pouvant aller jusqu'à la genèse de follicules.

4° *Conclusion.* — De la confrontation de ces 3 groupes de résultats, on peut tirer les conclusions suivantes : l'hypophyse embryonnaire, dans le dernier tiers de l'incubation, contient un principe thyroïdrotrope comparable, par ses effets, à une hormone thyroïdrotrope exogène; la thyroïde de l'embryon de 8 jours est capable de répondre, en 24 heures, à l'effet thyroïdrotrope par la formation précoce de colloïde. Nous apportons ainsi, par des méthodes différentes, une confirmation totale aux don-

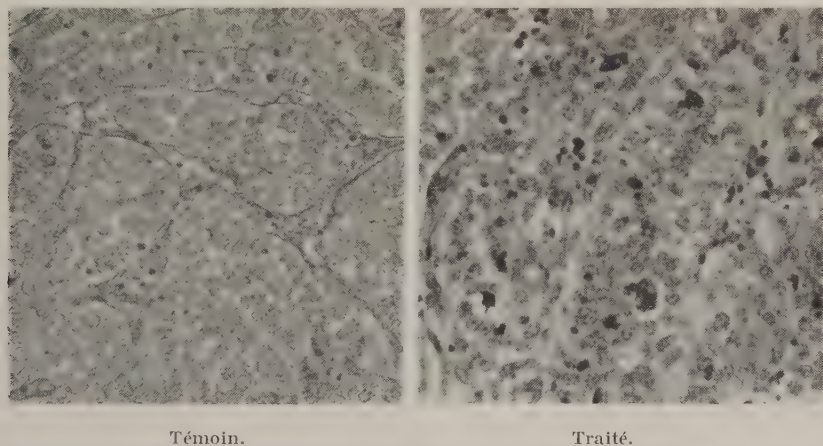


FIG. 3. — Thyroïdes d'embryons de 8 jours, cultivées pendant 24 heures, soit sur un milieu normal (témoin), soit sur un milieu contenant de l'hormone thyroïdrotrope (traité). (Mac Manus, hémalum, $\times 520$.)

nées antérieures rappelées précédemment, notamment à celles de STUDITSKII. D'autre part, nous avons mis au point une expérience courte permettant d'aborder la suite de nos recherches.

2. — NAISSANCE DES RELATIONS HYPOPHYSO-THYROÏDIENNES

Il y a lieu de rechercher d'abord l'apparition de la sensibilité du récepteur thyroïdien à l'hormone thyroïdrotrope embryonnaire, puis l'apparition du pouvoir thyroïdrotrope de l'hypophyse embryonnaire.

A. — DONNÉES ANTÉRIEURES

Ce type de recherche n'a été abordé que par STUDITSKII (1941, 1946, 1947) dans des expériences de greffes chorio-allantoïdiennes que nous avons analysées précédemment. Par des implants de fragments d'hypophyse adulte sur la chorio-

allantoïde, l'auteur constate que la thyroïde embryonnaire est stimulée sous l'action d'hormone thyroïdienne exogène à partir de 7 jours d'incubation. Ce même fait demande à être vérifié avec l'hypophyse embryonnaire. STUDITSKI a également effectué des implants d'hypophyse embryonnaire sur la chorio-allantoïde d'embryons d'âges divers; le plan de ces expériences est résumé par le tableau II, emprunté à l'auteur, mais simplifié.

TABLEAU II (d'après STUDITSKI, 1947)

Age du donneur	Age du récepteur à l'implantation	Age du récepteur à la fixation	Durée de la greffe	N° d'expérience	Caractères de la thyroïde du récepteur
21 j.	8 j.	14 j.	6 j.	102	Augmentation de volume de la glande.
				104	Augmentation de volume des follicules. Résorption de colloïde. Haut. épith. 10 μ (4 μ chez les témoins).
15 j.	7 j.	13 j.	6 j.	726	Augmentation du volume glandulaire.
				733	Augmentation du volume folliculaire. Vacuolisation de la colloïde. Augmentation de la hauteur de l'épithélium.
13 j.	8 j.	13 j.	5 j.	793	Augmentation du volume glandulaire.
				794	Follicules de volume normal, mais presque exempts de colloïde. Augmentation de la hauteur de l'épithélium.
11 j.	9 j.	14 j.	5 j.	830	Augmentation du volume glandulaire.
				832	Augmentation du volume folliculaire. Augmentation de la hauteur de l'épithélium.
9 j.	6 j.	11 j.	5 j.	849 851	Augmentation du volume glandulaire.
8 j.	8 j.	10 j.	2 j.	810 811	Résorption de colloïde intra et extra-cellulaire.
Nota. — Dans chaque cas, le récepteur reçoit une seule hypophyse.					

L'auteur en conclut que l'hypophyse embryonnaire possède un pouvoir thyroïdienne à partir de 8 jours d'incubation. Rappelons que cette conclusion repose sur l'expérience suivante : une hypophyse d'embryon de 8 jours est greffée sur la chorio-allantoïde d'un embryon de 8 jours autopsié à l'âge de 10 jours; deux embryons ont survécu, dont un seulement a donné une réponse considérée comme positive : des signes de résorption de la colloïde, presque absente chez l'embryon traité. Ce test nous paraît peu certain, car on constate chez l'embryon normal de 10 jours une extrême variabilité, d'un individu à l'autre, dans la présence ou l'absence de colloïde. De plus, l'expérience ainsi conçue prouverait la pré-

sence d'hormone thyroïdienne dans une hypophyse embryonnaire âgée de $8 + 2$: 10 jours. Il nous semble donc que l'existence du pouvoir thyroïdienne de l'hypophyse embryonnaire de 8 jours soit encore à démontrer.

On peut aussi rappeler ici les résultats obtenus par MARTINDALE (1941) : l'hypophyse embryonnaire fonctionne déjà à 10-11 jours, mais la méthode expérimentale utilisée ne permet pas de déterminer si cette date marque l'entrée en fonction de l'hypophyse.

Il nous a donc paru nécessaire d'entreprendre l'étude de la naissance des rapports hypophyso-thyroïdiens avec de nouvelles méthodes. Nous exposerons d'abord les données expérimentales, puis les données cytologiques relatives aux mêmes stades de développement, de façon à pouvoir ensuite les confronter.

B. — ETUDE EXPÉRIMENTALE

1° *Apparition de la sensibilité de la thyroïde embryonnaire à l'effet thyroïdienne d'hypophyses embryonnaires.* — Nous avons repris ici le principe des expériences effectuées *in vivo* et *in vitro*, et précédemment décrit. Le récepteur est constitué, non plus par la thyroïde d'embryon de 8 jours, mais par des thyroïdes d'âge décroissant, jusqu'à ce que nous atteignons le stade d'indifférence du récepteur. Les expériences

TABLEAU III

EXPÉRIENCES EFFECTUÉES « IN VIVO » (voir fig. 4).

Embryons traités à l'âge de	Nombre de cas	Nombre de réponses positives
7 jours	5 (greffe 2 hyp./hôte).	4
6 jours	5 (greffe 3 hyp./hôte).	4

et les résultats sont groupés sur les tableaux III et IV. Dans tous les cas, la thyroïde témoin est dépourvue de colloïde; la réponse est positive lorsque le traitement provoque, en 24 heures, la formation de colloïde.

On peut conclure de cet ensemble de faits que la thyroïde embryonnaire devient sensible à l'hormone thyroïdienne entre 5 et 6 jours, c'est-à-dire au cours du 6^e jour d'incubation. Cette date est de 24 heures plus précoce que celle signalée par STODITSKII, à la suite de greffes chorio-allantoïdiennes d'hypophyses de Poules; cette différence peut être attribuée soit la sensibilité des races utilisées, soit au fait que la méthode de WOLFF (culture sur milieu an hormonal) est beaucoup plus

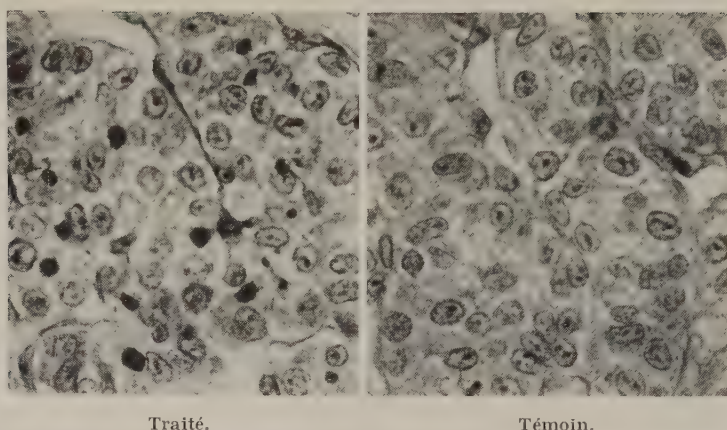


FIG. 4. — Thyroïdes d'embryons de 7 jours, témoin et traité à 6 jours (greffe chorio-allantoïdienne d'hypophyses d'embryons de 17 jours. (Mac Manus, hémalum, $\times 740$.)

sensible que celle des greffes chorio-allantoïdiennes. Cette différence mise à part, le parallélisme des deux résultats montre une fois de plus l'identité apparente entre l'hormone thyroïdienne de l'embryon et celle de l'adulte. L'examen de la figure 5 montre, en outre, que l'intensité de la réponse semble décroître avec l'âge du récepteur.

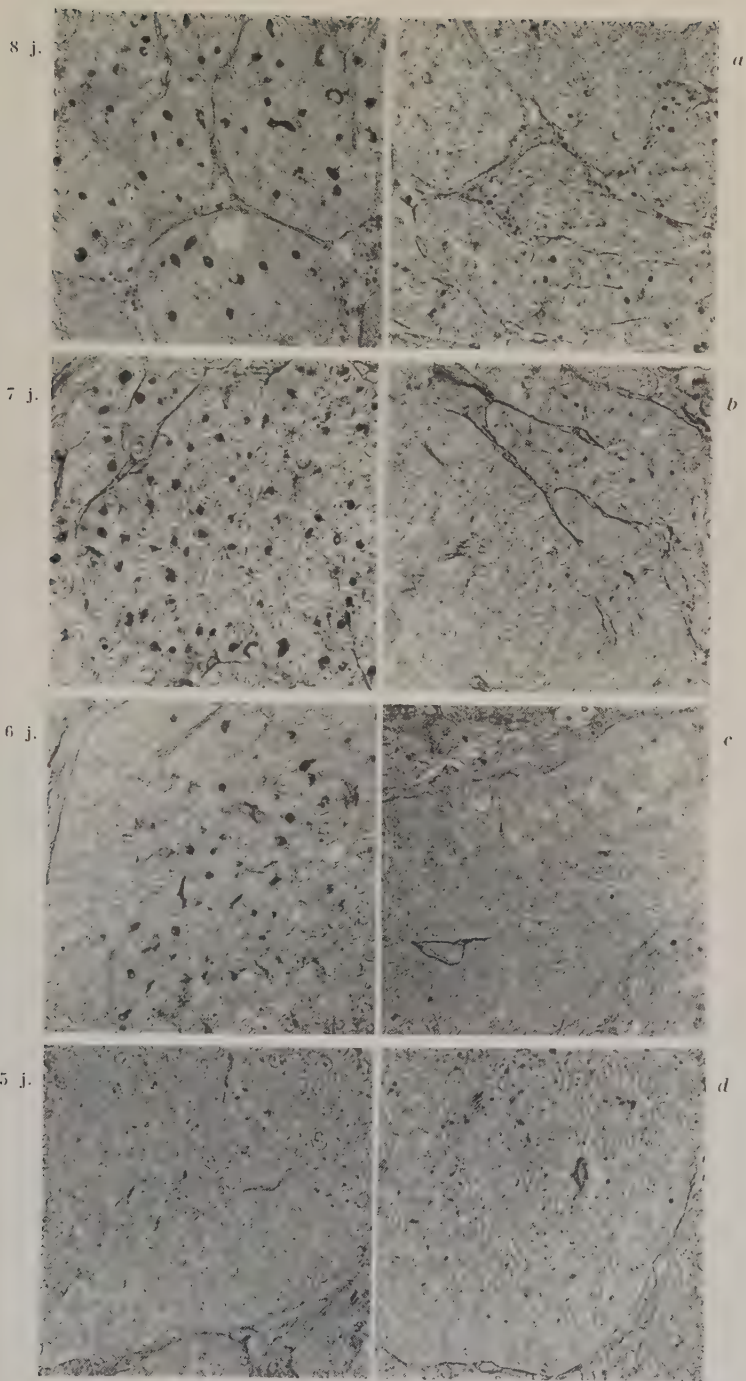
TABLEAU IV

EXPÉRIENCES EFFECTUÉES « IN VITRO » (voir fig. 5).

Thyroïdes mises en culture au contact d'hypophyses âgées, à	Nombre de cas	Nombre de réponses positives
7 jours	13	9
6 jours	6	6
5 jours 6 heures	6	2
5 jours	7	1 (discrète).
4 jours 20 heures	2	0

2° Naissance de l'activité thyroïdienne de l'hypophyse embryonnaire.
— Nous venons de voir que, pendant une période de 4 jours, précédant la date d'apparition normale de la colloïde, la thyroïde embryon-

FIG. 5. — Thyroïdes cultivées pendant 24 heures, soit au contact de muscle cardiaque (témoin), soit au contact d'une hypophyse d'embryon de 15, 16 ou 17 jours (traité). Age de l'explantation : a, 8 jours ; b, 7 jours ; c, 6 jours ; d, 5 jours. (Mac Manus sans coloration nucléaire, $\times 380$.)



Traités.

Témoins.

FIG. 5.

naire est déjà sensible à l'hormone thyroïdienne. On peut donc se demander si, pendant cette période, l'hypophyse embryonnaire n'excrète pas d'hormone thyroïdienne, ou si elle en excrète, mais en quantité inférieure au seuil de sensibilité de la glande. Pour répondre à cette question, nous avons utilisé les méthodes expérimentales déjà décrites. L'hypophyse d'embryon de 15 jours est remplacée par des hypophyses jeunes, en nombre suffisant pour déclencher la formation de colloïde dans la thyroïde, à un stade où, normalement, elle en est dépourvue; autrement dit, le récepteur est constitué par la thyroïde d'embryon âgé au maximum de 8 jours.

a) *Résultats préliminaires.* — Nos premières expériences ont porté sur des hypophyses d'embryons de 11 ou 10 jours. En effet, à ces stades, la thyroïde contient déjà de la colloïde et, selon MARTINDALE, l'hypophyse exerce déjà un effet thyroïdienne. Il était à priori très vraisemblable de pouvoir déceler la fonction thyroïdienne à ces stades; ces expériences préliminaires devaient aussi nous donner une idée du nombre d'hypophyses nécessaires pour atteindre le seuil de sensibilité du récepteur thyroïdien.

In vitro, nous avons cultivé en contact étroit, pendant 24 heures, une thyroïde de 8 jours et une hypophyse de 10 jours; nous avons observé 3 réponses positives sur 3 cas. *In vivo*, nous avons d'abord obtenu plusieurs résultats négatifs avec un nombre croissant d'hypophyses de 10 ou 11 jours; lorsque nous avons déposé simultanément 22 hypophyses de 11 jours sur la chorio-allantoïde d'un hôte de 8 jours, nous avons observé, 24 heures après, une nette stimulation de la formation de colloïde dans la thyroïde de l'hôte. La technique des cultures d'organes se révélait donc comme une méthode beaucoup plus sensible et beaucoup mieux adaptée à notre problème.

b) *Hypophyses d'embryons de 8 jours.* — *In vitro*, nous avons mis en contact étroit la thyroïde et l'hypophyse d'un embryon de 8 jours; la thyroïde symétrique est cultivée à part, au contact d'un fragment de muscle cardiaque. 24 heures après, dans 10 cas sur 11, on constate que la thyroïde a réagi par l'élaboration intense de colloïde (voir fig. 6 a).

In vivo, nous appuyant sur les résultats obtenus avec l'hypophyse de 11 jours, et admettant, à priori, que le pouvoir thyroïdienne de l'hypophyse de 8 jours était inférieur à celui de la glande à 11 jours, nous avons tenté l'expérience suivante : 40 à 43 hypophyses de 8 jours sont déposées, à la fois, sur la chorio-allantoïde d'un hôte de même âge, sacrifié 24 heures après. 4 embryons ainsi traités ont donné les résultats suivants : 2 réponses positives nettes (voir fig. 7), 1 réponse discrète, 1 réponse négative. Dans les 4 cas, à la fin de l'expérience, les tissus greffés sont vivants et bien vascularisés.

Ces deux expériences se confirment mutuellement, mais il est évident

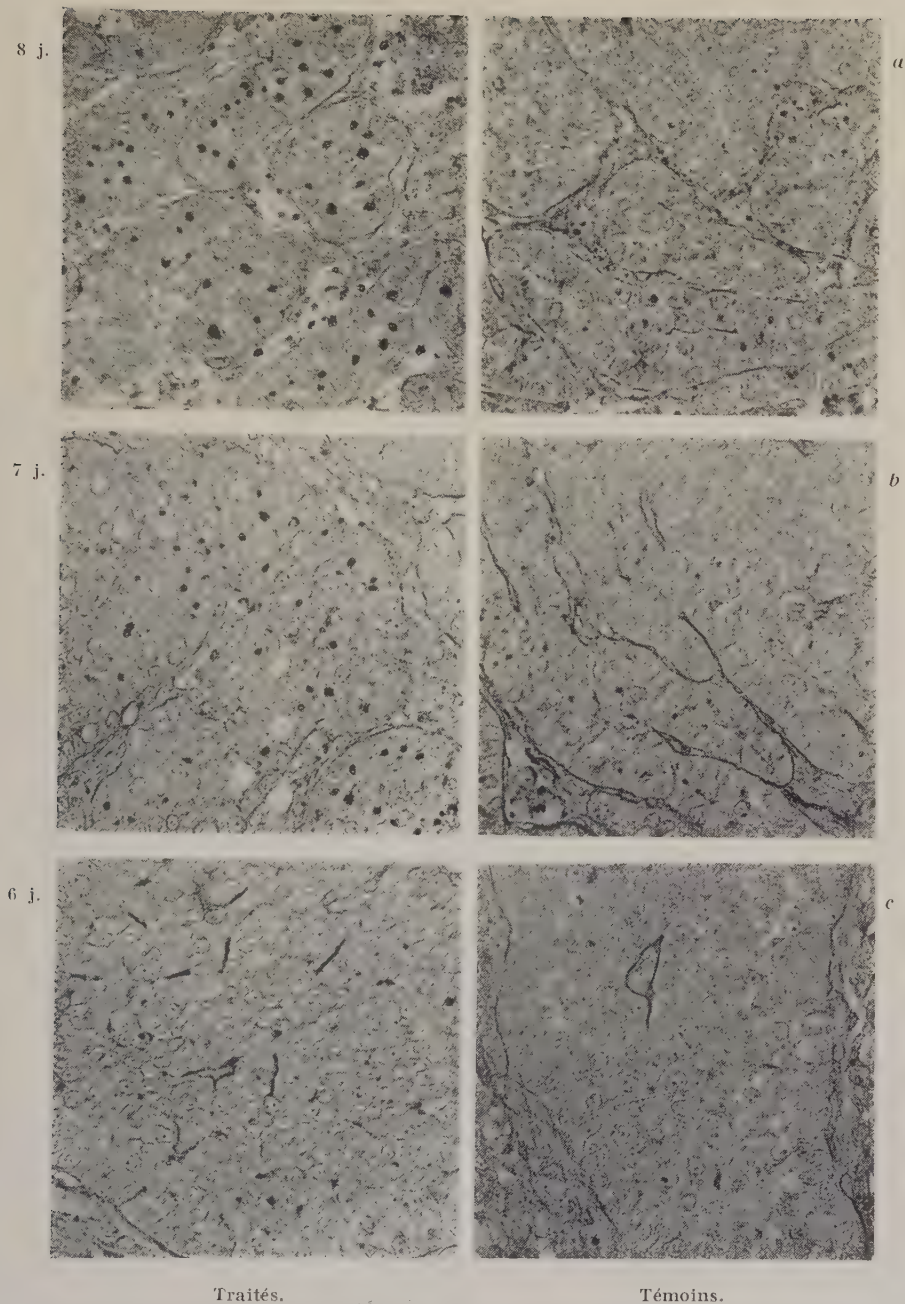


FIG. 6. — Thyroïdes cultivées pendant 24 heures, soit au contact d'une hypophyse de même âge (traité), soit au contact de muscle cardiaque (témoin). Age de l'explantation : *a*, 8 jours; *b*, 7 jours; *c*, 6 jours. (Mac Manus sans coloration nucléaire, $\times 460$.)

que, seule, la technique des cultures d'organes permettra d'aborder la question de l'existence de la fonction thyroïdienne chez l'embryon de 7 et 6 jours.

c) *Hypophyses d'embryons de 7 jours et de 6 jours.* — Les expériences suivantes ont été effectuées *in vitro*.

Thyroïde et hypophyse de l'embryon de 7 jours (voir fig. 6 b).

- 1 hypophyse + 1 thyroïde : 3 cas : 3 réponses négatives.
- 4 hypophyses + 3 thyroïdes : 1 cas : 3 réponses positives discrètes.
- 2 hypophyses + 2 thyroïdes : 1 cas : 2 réponses positives nettes.
- 2 hypophyses + 1 thyroïde : 5 cas : 5 réponses positives nettes.

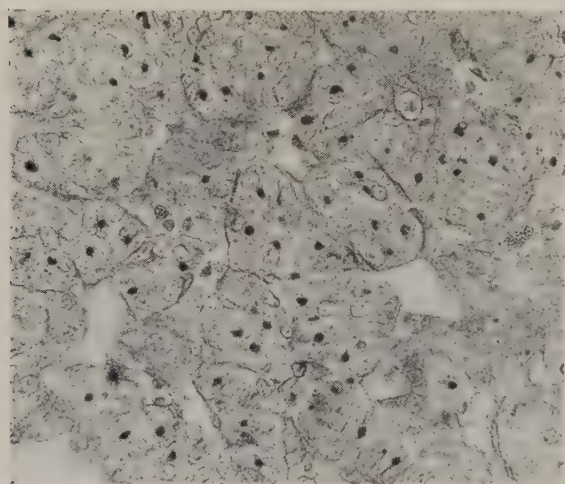


FIG. 7.

Thyroïde d'embryon de 9 jours ayant reçu, à 8 jours, 43 hypophyses d'embryons de 8 jours, en greffe chorio-allantoïdienne. (Mac Manus sans coloration nucléaire, $\times 460$). (Voir témoin, fig. 2.)

Thyroïde et hypophyse de l'embryon de 6 jours (voir fig. 6 c).

- 2 hypophyses + 1 thyroïde : 8 cas $\left\{ \begin{array}{l} 3 \text{ réponses négatives;} \\ 5 \text{ réponses très légèrement positives.} \end{array} \right.$

L'examen comparé des figures montre que l'intensité de l'effet thyroïdienne semble diminuer avec l'âge. Une étude détaillée des préparations relatives aux glandes de 6 et 7 jours révèle, en outre, que la formation de colloïde reste limitée aux régions thyroïdiennes les plus proches de l'hypophyse. Au contraire, les réponses positives obtenues avec l'hypophyse de 15 jours intéressent la totalité de la glande. Tout se passe comme si le champ d'action de l'hypophyse augmentait avec l'âge; ceci traduit vraisemblablement l'augmentation progressive de l'activité sécrétoire de la glande au cours des premières phases de son fonctionnement.

d) *Conclusion.* — On peut conclure de ces expériences que la fonction thyroïdienne de l'hypophyse embryonnaire commence à se manifester

discrètement entre 6 et 7 jours, c'est-à-dire au cours du 7^e jour d'incubation. On remarquera, d'autre part, l'extrême disproportion entre le nombre d'hypophyses nécessaires pour stimuler la thyroïde embryonnaire de 8 jours *in vitro* (1 seule) et *in vivo* (40 pour 2 thyroïdes). Cette différence est sans doute imputable à la dilution de l'hormone hypophysaire dans le milieu circulatoire. Elle permet d'interpréter le fait que l'hypophyse soit déjà fonctionnelle avant l'apparition de la colloïde dans la thyroïde normale; le taux de l'hormone hypophysaire dans le sang embryonnaire est d'abord inférieur au seuil de sensibilité de la thyroïde.

C. — ETUDE CYTOLOGIQUE

Nous venons de montrer que la thyroïde embryonnaire acquiert la sensibilité à l'hormone thyrotrope de l'hypophyse embryonnaire au cours du 6^e jour d'incubation; la fonction thyrotrope de l'hypophyse embryonnaire commence à se manifester dans les 24 heures suivantes, au cours du 7^e jour. Il est intéressant de rechercher, au niveau de la thyroïde et de l'hypophyse, des signes morphologiques correspondant à ces étapes capitales de leur différenciation fonctionnelle.

1° LA THYROÏDE. — Il est assez frappant de constater l'important laps de temps qui s'écoule entre les étapes physiologiques de la différenciation fonctionnelle de la thyroïde et de l'hypophyse, telles qu'elles viennent d'être mises en évidence, et l'apparition des premières traces de colloïde : 9 ou 10 jours parfois 11 jours. La colloïde constitue le produit de l'activité spécifique sécrétoire de la glande, mais on peut se demander si certains caractères cytologiques ne seraient pas susceptibles de donner une image plus précoce de l'activité des cellules thyroïdiennes. On sait que chez l'adulte (PONSE, 1951) le chondriome, l'appareil de Golgi, les gouttelettes intra-cellulaires de colloïde fournissent des données intéressantes sur l'activité glandulaire. Nous avons donc recherché les étapes de la genèse de ces organites intra-cellulaires dans la thyroïde embryonnaire.

Nous décrirons les faits dans la thyroïde déjà bien différenciée de l'embryon de 15 ou 17 jours; à ce stade, la thyroïde comporte un assez grand nombre de follicules associés à des cordons cellulaires encore indifférenciés. Nous aborderons ensuite l'étude des stades jeunes, présentant de plus grandes difficultés techniques.

a) *Le chondriome*. — Le chondriome de la thyroïde d'embryon de 17 jours est assez abondant, aussi bien dans l'épithélium folliculaire que dans le tissu cordonal; il est formé d'éléments fins, granulaires ou allongés, groupés autour du noyau, dans les régions apicales et latérales de la cellule; les bâtonnets dominent dans les cellules folliculaires où ils

sont allongés dans le sens de la polarité cellulaire; dans les cellules cordonales, le chondriome est surtout granulaire (voir fig. 8 *a*).

A 10 jours, au moment où apparaît la colloïde, le chondriome est bien visible, en grains et en petits bâtonnets groupés étroitement autour du noyau, et particulièrement abondants dans les cellules entourant une goutte de colloïde (fig. 8 *b*). A 8 jours et à 7 jours, le chondriome est réduit à de petits grains ou filaments très ténus, difficiles à voir par suite de leur très petite taille; il est, en outre, bien moins abondant qu'à 10 jours (voir fig. 8 *c*).

b) L'appareil de Golgi. — L'appareil de Golgi, dans la thyroïde d'embryon de 15 jours, est bien défini et d'aspect classique (fig. 9 *a*); il forme une sorte de calotte filamenteuse coiffant le noyau dans la région

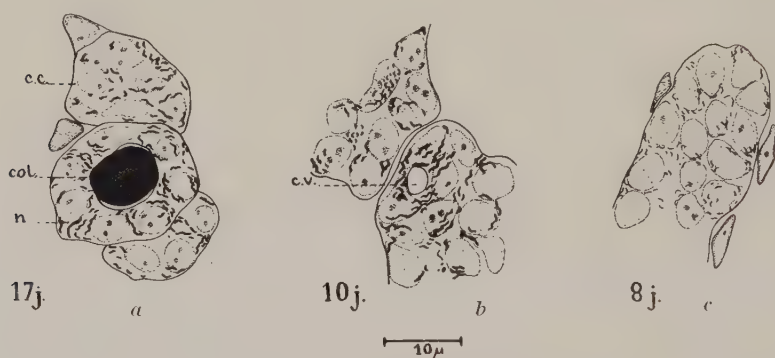


FIG. 8. — Chondriome de la thyroïde embryonnaire à 17 jours (*a*), 10 jours (*b*) et 8 jours (*c*) d'incubation. (Helly postchromé, fuchsine d'Altmann, dessin à la chambre claire.)

c. c., cordons cellulaires; *c. f.*, cavité folliculaire encore vide de colloïde chromophile; *col.*, colloïde; *f.*, follicule.

apicale de la cellule; parfois ces filaments sont accompagnés de granulations osmiophiles le long des parois latérales de la cellule. On retrouve ce même aspect dans la thyroïde d'embryon de 10 jours (fig. 9 *b*). La même technique cytologique, appliquée à des thyroïdes d'embryons de 8 et 7 jours, a mis en évidence quelques rares filaments, mais surtout des granulations osmiophiles dans le cytoplasme (fig. 9 *c*).

c) Les gouttelettes de colloïde intra-cellulaires. — La technique de DVOSKIN met en évidence, dans le cytoplasme des cellules de la thyroïde d'embryon de 17 jours, de fines gouttelettes de colloïde intra-cellulaires (voir fig. 10 *a*). Dans les cellules folliculaires, elles sont groupées au voisinage du noyau dans les régions apicales et latérales de la cellule; les cellules cordonales contiennent souvent de nombreuses gouttelettes.

A 11 jours, ces gouttelettes sont très rares (voir fig. 10 *b*); on peut en compter 2 ou 3 dans la région apicale de quelques cellules. A 10 jours et à 9 jours il est possible de distinguer, à côté de grosses gouttes de

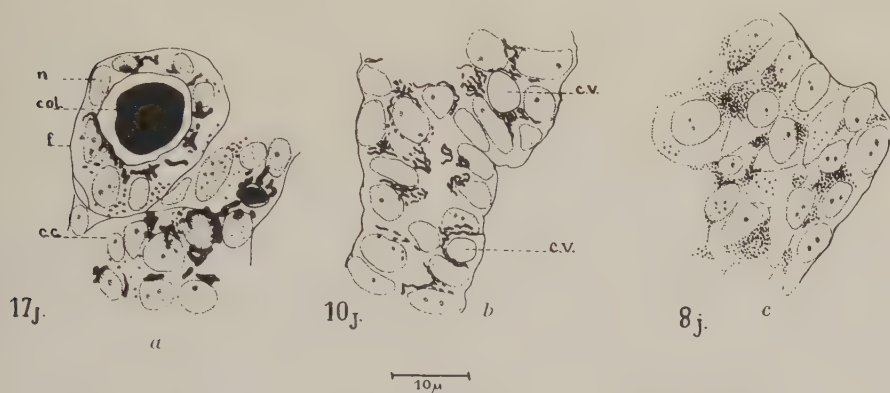


FIG. 9. — Appareil de Golgi de la thyroïde embryonnaire à 17 jours (*a*), 10 jours (*b*) et à 8 jours (*c*). (Champy, acide osmique, dessin à la chambre claire.) Mêmes légendes que figure 8.

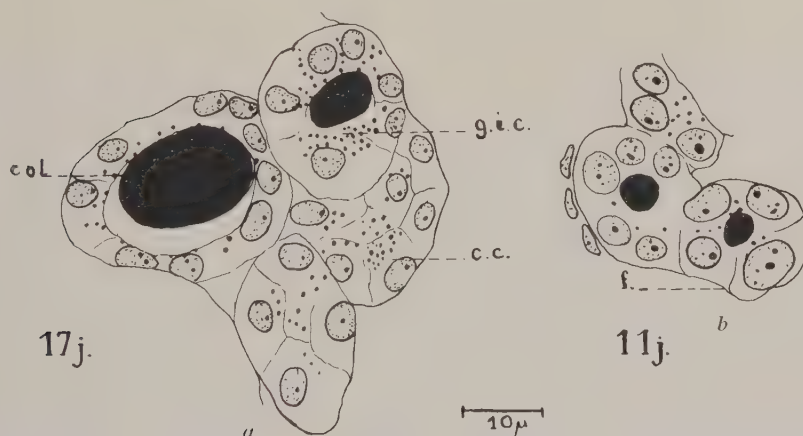


FIG. 10. — Gouttelettes de colloïde intra-cellulaires dans la thyroïde embryonnaire à 17 jours (*a*) et à 11 jours (*b*). (Carnoy, Azan, dessins à la chambre claire.) Mêmes légendes que figure 8.

colloïde, quelques très fines gouttelettes; ces dernières sont certainement intra-cellulaires; les premières semblent plutôt être extra-cellulaires, à la limite entre 2 ou 3 cellules. Il semble donc que l'apparition de la colloïde se fasse à la fois sous forme de grosses gouttes et de quelques rares gouttelettes intra-cellulaires.

En conclusion, cette étude montre que les signes cytologiques de l'activité glandulaire ne sont bien définis que lorsque la cellule thyroïdienne élabore la colloïde. Auparavant, ils restent discrets ou nuls, traduisant une sorte de repos glandulaire.

2° L'HYPOPHYSE. — Nous avons recherché, au niveau de l'hypophyse, l'apparition des granulations caractéristiques de l'activité des cellules de cette glande : granulations Mac Manus positives et granulations acidophiles après coloration à l'Azan. Dans un premier travail, nous avons exploré la seconde moitié de l'incubation (1954). Nous avons ainsi montré l'existence, au 11^e jour, de cellules Mac Manus positives et de cellules à granulations acidophiles. A la suite des travaux de GRIGNON (1955), qui observe des cellules Mac Manus positives dès le 6^e jour, nous avons repris l'étude des stades plus précoces du 10^e au 5^e jour d'incubation, sur des embryons incubés simultanément avec ceux dont nous mettions l'hypophyse et la thyroïde en culture.

Les coupes sont traitées par la technique de Mac Manus, sans aucune coloration nucléaire, qui risquerait de masquer les premiers éléments Mac Manus positifs. L'hypophyse des embryons de 5, 6 et 7 jours ne contient pas de cellules Mac Manus positives; à ces stades, le territoire cytoplasmique est très réduit et les mitoses très nombreuses : à 7 jours, certaines cellules de l'extrémité céphalique ont un cytoplasme plus abondant qui fixe l'orange G. A 8 et 9 jours, nos observations varient avec les individus, même lorsque ceux-ci sont incubés simultanément; dans certains cas, l'aspect est très comparable à celui que nous venons de décrire à 7 jours; dans d'autres cas, on peut voir, dans quelques cellules de la région céphalique, de fines granulations Mac Manus positives, formant parfois un liséré violet près du noyau; chez les mêmes individus, de nombreuses cellules de la même région céphalique fixent avec plus ou moins d'intensité l'orangé G. Chez l'embryon de 10 jours (voir fig. 11), les cellules à granulations Mac Manus positives sont toujours présentes, mais en nombre très variable suivant les individus; la coloration par l'Azan met en évidence, dans la même région, quelques granulations rouges vineuses au sein du cytoplasme coloré par l'orange G. Il semble donc que la mise en place des cellules Mac Manus positives se fasse progressivement; en règle générale, celles-ci sont présentes à 10 jours, dans quelques cas déjà à 9 jours et à 8 jours. Les granulations azanophiles apparaissent vers 10 jours. Il ne nous semble pas possible d'attribuer la qualification d'« acidophile » à des cellules dont le cytoplasme fixe l'orange G, mais est dépourvu de granulations; les cellules de la *pars nervosa* fixent également ce colorant; il nous semble que la coloration à l'orangé G précède, dans certaines cellules, l'apparition des granulations carminophiles, mais ne l'implique pas forcément.

Dans l'ensemble, les dates d'apparition des cellules Mac Manus posi-

tives et acidophiles que nous observons sont plus tardives que celles signalées par WINGSTRAND, ARONSSON et GRIGNON. Il est possible que cette différence soit due à des variations raciales, géographiques, ou à des conditions d'incubation différentes. Si nous comparons les données morphologiques et les données expérimentales établies sur le même matériel embryonnaire, nous constatons que la différenciation fonctionnelle précède la différenciation cytologique. Les expériences que nous venons

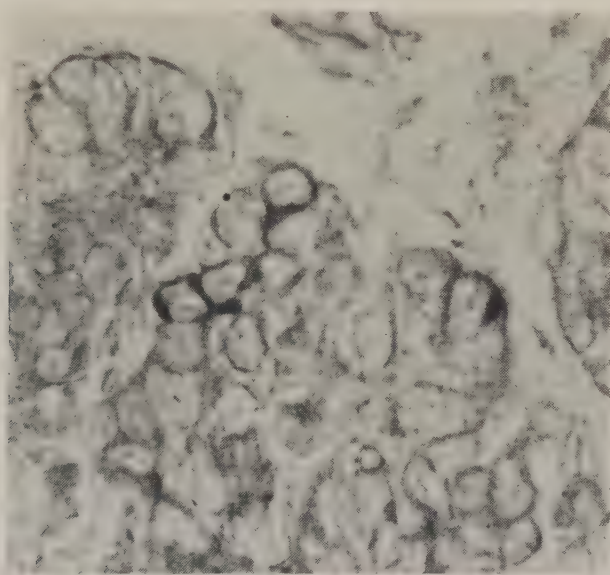


FIG. 11. — Cellules Mac Manus positives de l'hypophyse de l'embryon de 10 jours. (Mac Manus, $\times 1\,200$.)

d'exposer ne permettent pas de déterminer à quelle catégorie cellulaire, Mac Manus positive ou azanophile, peut être attribuée l'élaboration de l'hormone thyroïdienne.

3° DISCUSSION. — Il est intéressant de confronter nos résultats avec les données biochimiques que nous avons déjà exposées ici. Rappelons que la thyroïde de l'embryon concentre l'iode radio-actif à partir de 7 jours d'incubation (STOLL et coll., 1952; WOLLMANN et ZWILLING, 1953), un peu plus tôt selon TRUNNEL et WADE (1955). Cet iode est inclus dans des synthèses organiques à partir de 8 jours 1/2; on observe d'abord la formation de mono-iodotyrosine, puis de diiodotyrosine, et enfin de thyroxine à 10 jours. On remarque que l'apparition de la thyroxine et celle de la colloïde sont sensiblement simultanées. On constate, de plus, une coïncidence chronologique assez exacte entre la mise en jeu des synthèses

organiques iodées et la naissance des corrélations hypophyso-thyroïdiennes; le pouvoir de concentrer l'iode semble contemporain de l'apparition de la sensibilité thyroïdienne à l'hormone thyroïdienne; la succession des premières phases des synthèses iodées semble parallèle à l'augmentation progressive du taux de l'hormone thyroïdienne embryonnaire dans le milieu circulant.

Ce rapprochement ne prouve pas l'existence d'un lien de cause à effet entre le phénomène physiologique et le phénomène biochimique. De même, nos expériences ne permettent pas de considérer l'apparition de la colloïde chez l'embryon normal comme déterminée exclusivement par un taux suffisant de l'hormone thyroïdienne embryonnaire dans l'organisme. On peut en effet se demander si la succession des étapes de la synthèse iodée, puis la formation de colloïde, résultent soit d'une maturation enzymatique de la thyroïde, soit de l'élévation progressive du taux de l'hormone thyroïdienne. Ceci revient à poser le problème de l'auto-différenciation thyroïdienne qui sera abordé dans le deuxième chapitre de notre étude.

Ayant ainsi établi, d'un point de vue morphologique et physiologique, les premières phases des relations hypophyso-thyroïdiennes, nous envisagerons maintenant les variations de l'activité sécrétoire de ces deux glandes dans la deuxième partie du développement embryonnaire.

3. — VARIATIONS DE L'ACTIVITÉ SÉCRÉTOIRE DE LA THYROÏDE ET DE L'HYPOPHYSE AU COURS DE LA SECONDE MOITIÉ DU DÉVELOPPEMENT

A. — LA THYROÏDE

Les critères utilisés en général pour apprécier l'activité thyroïdienne sont d'ordre morphologique et d'ordre biochimique. Dans le premier groupe, nous citerons le poids et le volume thyroïdiens, la hauteur de l'épithélium, le diamètre des follicules, les gouttelettes intra-cellulaires de colloïde. Dans le second groupe se rangent toutes les données fournies par l'emploi du radio-iode dans l'exploration de la fonction thyroïdienne. Nos observations personnelles sur la thyroïde embryonnaire du Poulet sont d'ordre morphologique.

L'étude histométrique d'une thyroïde en voie d'histogenèse pose des problèmes particuliers dus à la superposition de deux phénomènes : l'activité sécrétoire de l'épithélium thyroïdien, d'une part, et l'organisation en follicules de ce même épithélium, d'autre part. Cette étude est susceptible de compléter les données fournies par l'emploi des éléments marqués. Avant d'exposer nos résultats personnels, nous rappellerons quelques données antérieures fournies par la littérature.

1° Données antérieures.

Un certain nombre d'auteurs ont établi quelques données sur l'évolution de la thyroïde au cours de la seconde moitié de l'incubation. STOLL et coll. rappellent ces données dans un travail de 1953 et ajoutent de nouvelles données personnelles en 1956. Ces chiffres sont relatifs au volume thyroïdien (STOLL et coll.), au poids thyroïdien (ADAMS et BULL, 1949), à la hauteur de l'épithélium vésiculaire (VENZKE, 1949, et ADAMS et BULL, 1949), au diamètre des follicules (VENZKE, 1949) et au pourcentage de colloïde dans la glande (STOLL et coll., 1956). Nous grouperons ces résultats en un tableau.

On constate que le volume et le poids de la thyroïde croissent fortement au cours de la seconde partie du développement embryonnaire.

TABLEAU V

DONNÉES NUMÉRIQUES ANTÉRIEURES SUR L'ÉVOLUTION DE LA THYROÏDE

Âge	Volume thyroïdien	Poids thyroïdien	Hauteur de l'épithélium		Diamètre des follicules	% de colloïde
			Venzke.	Adams et Bull.		
10 j.	0,28 mm ³	0,12 mg	7 à 8 µ	3,9 µ à 4,8 µ	9 à 16 µ	Traces.
12 j.	—	0,65 mg			—	4,6 %
19 j.	2,24 mm ³	4 mg			23 µ	—
21 j.	—	9,57 mg	6,5 µ	3,0 µ	21 µ	28 %
22 j.	—	8,54 mg	—	2,82 µ	—	—

Selon STOLL et coll. (1953), le rapport du volume thyroïdien au poids corporel varie très peu au cours de cette même période (0,12 à 0,11). Ces auteurs (1956) constatent en outre qu'à partir du 16^e jour le pourcentage de colloïde, en volume, dans la glande, est sensiblement constant.

Les répercussions de l'éclosion sur l'activité thyroïdienne n'ont donné lieu jusqu'ici qu'à des observations éparses dans la littérature et souvent contradictoires. Les auteurs signalent, soit une chute du poids thyroïdien et de la hauteur de l'épithélium (VENZKE, ADAMS et BULL), soit un hyperfonctionnement (WATZKA, 1941, cité par STOLL, 1956). Selon WHEELER et HOFFMAN (1948), le poids de la thyroïde de poussins Rhodes Island, nés en janvier, diminue à partir de 2 jours après l'éclosion, alors que, selon ALBERT et coll. (1947), celui-ci croît légèrement chez des poussins Leghorn blancs nés en juin et juillet. DEL CONTE et COMPTE (1949) signalent une chute de la hauteur de l'épithélium et l'absence de gouttelettes intra-cellulaires au cours des 3 jours qui suivent l'éclosion; ce dernier fait était déjà constaté par DVOSKIN (1947). L'aspect histologique de repos, présenté par la thyroïde du poussin nouveau-né, a d'ailleurs conduit de nombreux auteurs à utiliser cet animal comme matériel expérimental pour apprécier l'activité de préparations thyroïotropes (voir revue d'ensemble de WAHLBERG, 1955).

Dans l'ensemble, les données antérieures mettent en évidence une croissance importante de la glande au cours de la seconde moitié de l'incubation, avec accumulation de colloïde. Les observations relatives à l'influence de l'éclosion sur le poids et l'aspect histologique de la thyroïde sont incomplètes et contradictoires.

2° *Observations personnelles.*

Nos observations personnelles portent sur les thyroïdes de 150 sujets, examinés depuis l'âge de 11 jours d'incubation jusqu'à l'âge de 6 jours après l'éclosion. Nous pensons, en effet, que l'éclosion, bien qu'étant un phénomène bref, peut intéresser une période plus longue du développement embryonnaire et post-embryonnaire. Toutes ces observations portent presque en totalité sur des embryons de race Bresse noire, provenant de deux élevages différents effectués dans des conditions naturelles de température. Les observations ont été faites pendant 3 années consécutives (1951, 1952, 1953) et nous avons été amenée à grouper nos résultats, en fonction de la saison de ponte, d'une part, en février et, d'autre part, en juin-juillet. Les incubations ont eu lieu à 38°5 dans la même couveuse. Après éclosion, les poussins sont maintenus dans la couveuse, à une température de 35°, et reçoivent exclusivement de l'eau ordinaire comme boisson. Ils continuent leur développement grâce aux réserves vitellines contenues dans le sac vitellin relié à l'intestin. Dans ces conditions, le poids moyen de ces réserves, qui atteint 7 g à l'éclosion, n'est plus que de 0,5 g chez le poussin de 6 jours. On sait que la résorption de ces réserves est beaucoup plus lente si le poussin est nourri aussitôt après l'éclosion.

Pendant la période s'écoulant de 11 jours d'incubation à 6 jours après l'éclosion, nous avons étudié l'évolution des gouttelettes de colloïde intra-cellulaires, de la hauteur de l'épithélium folliculaire et du diamètre extérieur des follicules. En ce qui concerne la période s'étendant de 17 jours d'incubation à 6 jours après l'éclosion, nous avons également effectué des pesées, à 1/10 mg près, de glandes fraîches, après dissection fine à la loupe. Sur ces mêmes glandes, nous avons ensuite effectué des mesures du pourcentage de colloïde, d'épithélium et de tissu indifférencié selon une adaptation de la technique de UOTILA et KANNAS (1952), précédemment décrite.

a) *Evolution des gouttelettes de colloïde intra-cellulaires.* — Nous avons décrit précédemment l'apparition des gouttelettes de colloïde intra-cellulaires. Rarissimes à 10-11 jours, leur nombre augmente rapidement au cours des jours suivants, et à 15 et 17 jours elles sont très abondantes (voir fig. 10); on peut en compter une vingtaine dans certaines cellules. A 19 jours, l'abondance des gouttelettes commence à décroître plus ou moins suivant les individus. Encore présentes à 21 jours, c'est-à-dire à l'éclosion, et même parfois chez le poussin de 2 jours, elles demeurent ensuite rarissimes, ou sont absentes, dans les jours qui suivent. Par sa richesse en gouttelettes de colloïde intra-cellulaires, la thyroïde embryonnaire, au cours du dernier tiers de l'incubation, contraste vivement avec celle du jeune poussin.

b) *Evolution de la hauteur moyenne de l'épithélium et du diamètre moyen des follicules.* — Nos résultats sont résumés sur le tableau VI.

Ces valeurs moyennes correspondent à 5 cas pour chaque stade. Il faut noter une variabilité de la hauteur épithéliale d'un individu à l'autre et, pour un même individu, d'un follicule à l'autre. De même, à stade identique, le diamètre des follicules peut varier beaucoup d'un individu à

TABLEAU VI

EVOLUTION, AU COURS DU DÉVELOPPEMENT,
DE LA HAUTEUR MOYENNE DE L'ÉPITHÉLIUM ET DU DIAMÈTRE MOYEN DES FOLLICULES

Age	Hauteur moyenne de l'épithélium	Diamètre moyen des follicules
13 jours	5 μ	15 μ
15 jours	7 μ	18 μ
17 jours	6 μ	22 μ
19 jours	3 μ	26 μ
21 jours	4 μ	30 μ
2 jours (poussin)	2,5 μ	35 μ
6 jours (poussin)	2 μ	42 μ

l'autre. Cependant, dans l'ensemble, on constate une croissance régulière du diamètre des follicules, alors que la hauteur de l'épithélium passe par un maximum à 15 et 17 jours d'incubation. Nous venons de voir qu'à ces mêmes stades, les gouttelettes de colloïde intra-cellulaires présentent leur abondance maximum. Il semble donc y avoir, à ce moment, une activité sécrétoire intense de l'épithélium au moment de l'éclosion.

c) *Evolution du poids thyroïdien entre 17 jours d'incubation et 6 jours après l'éclosion.* — Les résultats sont résumés sur le tableau VII et la courbe de la figure 12 a.

L'étude statistique révèle que les différences observées à l'éclosion entre les poids moyens de la thyroïde des poussins nouveau-nés d'hiver et d'été sont significatives à 100 %. On constate que l'éclosion retentit différemment sur le poids de la thyroïde du poussin nouveau-né suivant la saison, bien que l'incubation et l'éclosion aient lieu dans des conditions identiques. Cette différence saisonnière s'atténue ensuite rapidement, alors que le poussin a totalement épuisé ses réserves de vitellus maternel.

Nous avons également déterminé pendant cette période l'évolution du rapport : $\frac{\text{poids thyroïdien en mg}}{\text{poids du corps en g}}$. Les résultats sont résumés sur le tableau VIII et la courbe de la figure 12 b.

TABLEAU VII

EVOLUTION DU POIDS THYROÏDIEN
ENTRE 17 JOURS D'INCUBATION ET 6 JOURS APRÈS L'ÉCLOSION

Age.....	17 jours		19 jours	21 jours	Poussin 2 jours	Poussin 6 jours
Saison						
Juin.	4,7 mg (6 cas).		5,9 (7 cas).	4,3 (10 cas).	3,6 (10 cas).	5,25 (10 cas).
Février.	5 (8 cas).		5,5 (11 cas).	6,9 (10 cas)	6,1 (7 cas).	5,3 (8 cas).
Différence.	0,3 non signif.		—0,4 non signif.	2,6 très signif. (P = 100 %)	2,5 très signif. (P = 100 %)	0,05 non signif.
Inter. de sécurité.	J.	2,4	3	0,9	0,9	2,26
	F.	2,80	1,8	1,8	2,8	2,36

TABLEAU VIII

EVOLUTION DU POIDS THYROÏDIEN PAR GRAMME DE POIDS CORPOREL
ENTRE 17 JOURS D'INCUBATION ET 6 JOURS APRÈS L'ÉCLOSION

Age.....	17 jours	19 jours	21 jours	Poussin 2 jours	Poussin 6 jours
Saison					
Juin	0,26	0,24	0,13	0,111	0,117
Février	0,28	0,22	0,22	0,19	0,13

L'examen du tableau et de la courbe de la figure 12 montre que ce rapport décroît pendant toute cette période, quelle que soit la saison. Cependant, la courbe présente une chute brutale au moment de l'éclosion en été, au lieu d'un plateau en hiver; autrement dit, au moment de l'éclosion, le tissu thyroïdien par unité de poids corporel est plus abondant en hiver qu'en été.

d) *Evolution du pourcentage de colloïde (C), d'épithélium (E) et de tissu indifférencié (T).* — Les résultats sont résumés sur le tableau IX et par les courbes de la figure 13.

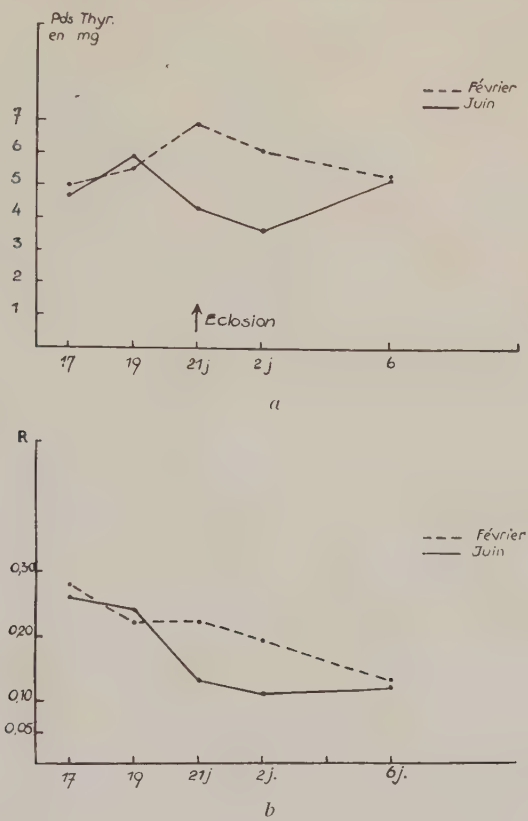
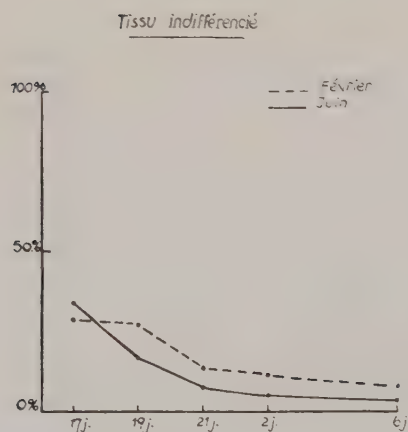
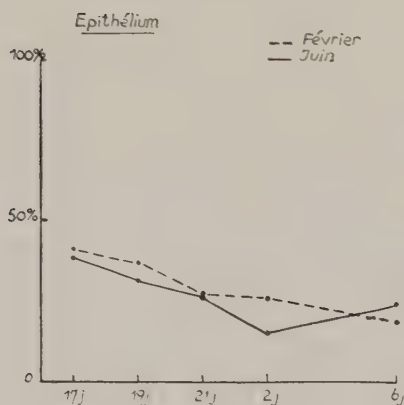
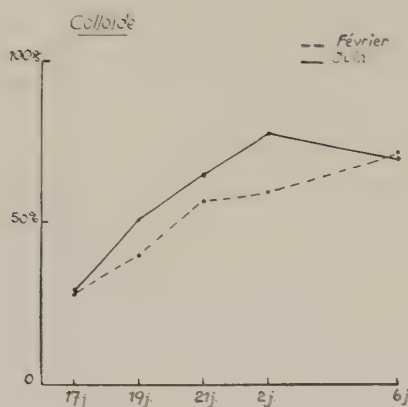


FIG. 12. — Evolution du poids thyroïdien (a) et du rapport $\frac{\text{poids thyroïdien}}{\text{poids du corps}}$ (b) entre 17 jours d'incubation et 6 jours après l'éclosion.

TABLEAU IX

EVOLUTION DU POURCENTAGE DE COLLOÏDE (C %), D'ÉPITHÉLIUM (E %) ET DE TISSU INDIFFÉRENCIÉ (T %), ENTRE 17 JOURS D'INCUBATION ET 6 JOURS APRÈS L'ÉCLOSION

Age.....	17 jours			19 jours			21 jours			Poussin 2 jours			Poussin 6 jours		
	C%	E%	T%	C%	E%	T%	C%	E%	T%	C%	E%	T%	C%	E%	T%
Saison															
Juin	28	38	34	51	31	17	65	26	8	78	15	5	70	25	4
Février	29	41	29	40	37	27	57	27	14	59	26	12	79	19	8
	(4 cas).			(5 cas).			(5 cas).			(4 cas).			(4 cas).		



Le pourcentage de colloïde augmente régulièrement, avant et après l'éclosion, en hiver. En été, cette donnée présente une valeur maximum 2 jours après l'éclosion, en rapport avec le poids minimum de la glande à cette date. Le pourcentage d'épithélium diminue dans les deux groupes, mais sur un rythme différent; à une chute marquée, 2 jours après l'éclosion, en été, correspond, au contraire, un palier en hiver. Dans les deux groupes, on constate une diminution du pourcentage de tissu indifférencié, très rapide avant l'éclosion, très lente ensuite. En hiver, la différenciation semble se poursuivre un peu après l'éclosion; chez le poussin de 6 jours, le tissu indifférencié est très peu abondant. LAMBERG (1953) note d'ailleurs que le stroma est pratiquement inexistant dans la thyroïde du poussin.

3° Discussion.

Nos observations personnelles mettent en évidence les faits suivants relatifs à l'activité thyroïdienne au cours de la seconde partie du développement. Si on envisage l'évolution du diamètre folliculaire, qui croît régulièrement, il semble que l'évolution thyroïdienne s'effectue selon un rythme constant. C'est l'opinion habituellement émise par la plupart des auteurs ayant étudié cette question. Cependant, une observation plus pré-

FIG. 13. — Evolution du pourcentage de colloïde, d'épithélium et de tissu indifférencié, entre 17 jours d'incubation et 6 jours après l'éclosion.

cise nous a permis de mettre en évidence deux « crises » dans l'activité thyroïdienne embryonnaire. D'une part, vers 15 et 17 jours, l'épithélium présente une hauteur maximum et une grande richesse en gouttelettes de colloïde intra-cellulaires. D'autre part, pendant les jours qui précèdent et suivent immédiatement l'éclosion, on observe suivant la saison des phénomènes différents. En été, une phase de repos brutal (chute de poids, chute de la hauteur de l'épithélium) s'annonce dès l'âge de 19 jours d'incubation; en hiver, au contraire, l'activité thyroïdienne est plus grande à l'éclosion qu'en été, et la phase de repos s'annonce seulement 2 jours après l'éclosion. Chez le poussin de 6 jours ces différences saisonnières ont disparu.

Il est intéressant de confronter ces faits, établis d'après des critères morphologiques, avec les données biochimiques. TRUNNEL et WADE (1955) injectent du radio-iode à dose convenable 24 heures avant l'autopsie de l'embryon, effectuée à de nombreux stades du développement. Ils constatent que la capacité de fixer l'iode marqué augmente rapidement à partir de 9 jours d'incubation jusqu'à 16 jours, plus lentement ensuite; de plus, la quantité de thyroxine synthétisée en 24 heures passe par un maximum à 17 jours, décroît ensuite jusqu'à 20 jours, pour augmenter à nouveau au moment de l'éclosion. STOLL, MARAUD et coll. (1956) envisagent un autre aspect de la question : la concentration d'iode par la thyroïde, lorsque le radio-iode est donné à l'embryon sous forme d'une dose unique au 2^e jour de l'incubation. Dans ces conditions, la radio-activité thyroïdienne totale augmente fortement de 13 à 20 jours, puis décroît à l'éclosion.

Si nous comparons les données biochimiques de TRUNNEL et WADE à nos observations morphologiques, nous constatons que la phase de forte activité de l'épithélium correspond à un maximum de la teneur en thyroxine de la glande. Il semble donc que l'activité épithéliale observée à ce stade corresponde à la fois à l'élaboration de colloïde et à la synthèse de thyroxine. A partir de 17 jours, la diminution de la hauteur épithéliale correspond à un pouvoir de concentration presque stationnaire. Pour STOLL et coll., il y aurait là un parallélisme avec l'évolution du volume relatif de colloïde qui, selon ces auteurs, serait stationnaire à partir de 16 jours; nous observons au contraire, indiscutablement, chez tous les sujets, une croissance du pourcentage de colloïde pendant les derniers jours de l'incubation.

En ce qui concerne les répercussions de l'éclosion sur le fonctionnement thyroïdien, les données biochimiques sont contradictoires et incomplètes; elles éclairent peu cette partie de nos observations.

L'interprétation des faits que nous venons de mettre en évidence pose le problème du contrôle de l'activité thyroïdienne pendant toute cette période. On invoquera en premier lieu l'activité thyroïdienne de l'hypophyse dont nous avons démontré l'apparition à 7 jours d'incubation.

Nous examinerons donc maintenant les variations de l'activité sécrétoire hypophysaire au cours de cette même période. Nous discuterons ensuite du rôle éventuel de l'hypophyse dans le conditionnement des différentes phases de l'activité thyroïdienne dans la seconde moitié du développement embryonnaire.

B. — VARIATIONS DE L'ACTIVITÉ SÉCRÉTOIRE DE L'HYPOPHYSE ANTÉRIEURE

Nous avons déjà rappelé dans l'introduction l'essentiel des données antérieures relatives à l'histogenèse hypophysaire. Au début du présent chapitre, nous avons montré que les premières cellules Mac Manus positives apparaissent entre 8 et 10 jours et les premières cellules acidophiles vers 10 jours. Nous nous proposons maintenant de suivre l'évolution des cellules Mac Manus positives au cours de la seconde partie du développement.

En ce qui concerne les cellules acidophiles, nous nous limiterons ici à rappeler l'essentiel de nos résultats (TIXIER-VIDAL, 1954), qui sont en accord avec ceux de WINGSTRAND (1951) et de GRIGNON (1955).

Les cellules acidophiles s'enrichissent en fines granulations azanophiles et augmentent en nombre au cours du développement; elles restent localisées au lobe céphalique. Vers 18-19 jours, il apparaît dans le lobe caudal de grandes cellules à granulations orangeophiles, et dont le nombre augmente rapidement. L'évolution de ces cellules acidophiles n'est pas affectée par l'éclosion proprement dite, mais, entre le 2° et le 6° jour de la vie postembryonnaire, les granulations des cellules acidophiles céphaliques perdent une grande partie de leur colorabilité par l'azocarmin, alors que les granulations des acidophiles caudales acquièrent une très vive affinité pour ce même colorant.

1° *Observations personnelles* *relatives aux cellules Mac Manus positives.*

On sait en effet que les cellules Mac Manus positives sont, en général, considérées comme étant le lieu d'élaboration de l'hormone thyrotrope, ainsi que des hormones gonadotropes, chez de nombreux Mammifères, et chez la Poule (LEGAT et LEGAT, 1955 et 1956). On peut supposer, à priori, que ces cellules ont un rôle analogue chez l'embryon de Poulet; l'étude de leur évolution prend donc place naturellement dans le cadre de notre travail. La démonstration expérimentale de la signification thyrotrope de ces cellules sera envisagée dans la troisième partie de notre étude.

Les hypophyses ont été examinées aux stades suivants du développe-

ment embryonnaire : 11, 13, 15, 17, 19 et 21 jours, et chez le poussin de 2, 6 et 9 jours; pour chaque stade, de 5 à 10 cas ont été observés. Nous décrirons successivement la localisation, l'évolution cytologique puis numérique de ces cellules.

a) *Localisation.* — Au cours des jours qui suivent leur apparition à l'extrémité antérieure du lobe céphalique, la zone des cellules Mac Manus positives gagne d'abord le bord ventral, puis la région dorsale du lobe céphalique; elle occupe ainsi l'ensemble du lobe céphalique à partir de

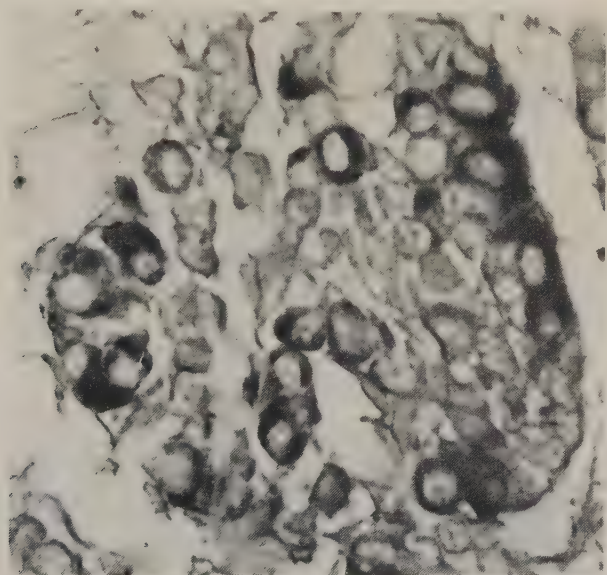


FIG. 14. — Hypophyse d'embryon de 17 jours.
Cellules Mac Manus positives volumineuses.
(Helly, Mac Manus, $\times 1\ 200$.)

15 jours. Cette zone suit la face ventrale de la glande jusqu'au niveau du lobe caudal. Exceptionnellement, on peut rencontrer quelques petites cellules Mac Manus positives dans le lobe caudal, mais elles sont rarissimes; ces dernières ne deviennent abondantes dans le lobe caudal qu'à partir de 2 jours après l'éclosion. Il faut noter, d'ailleurs, que la limite entre les 2 lobes n'est jamais très nette.

b) *Evolution cytologique.* — Les premières cellules Mac Manus positives ont un territoire cytoplasmique réduit, où la coloration rose caractéristique est assez irrégulière. Au cours des jours suivants, le territoire cytoplasmique augmente légèrement, mais, surtout, la densité des granulations augmente; l'ensemble du cytoplasme est maintenant rose et

laisse deviner une structure granulaire très floue. A 15 jours, certaines cellules se distinguent par leur taille beaucoup plus grande et leur teinte cytoplasmique plus foncée, qui laisse supposer une richesse plus grande en substance Mac Manus positive (voir fig. 14); la densité de ces cellules est parfois plus grande dans la région ventrale, mais ce n'est pas la règle générale, et leur répartition peut être très homogène. A partir de ce stade, le lobe céphalique contient donc, à la fois, de grandes et de petites cellules Mac Manus positives, avec tous les intermédiaires entre

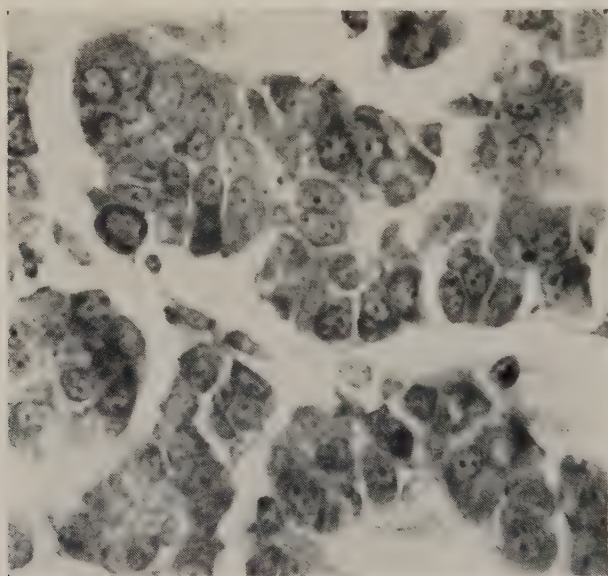


FIG. 15. — Hypophyse de Poussin de 1 jour.
Diminution du volume des cellules Mac Manus positives.
(Helly, Mac Manus, $\times 1\,200$.)

les deux types. Il en est de même à 17 jours et souvent à 19 jours. Cet état de chose est beaucoup moins net chez l'embryon de 21 jours et il disparaît complètement ensuite (voir fig. 15). Chez le poussin, les cellules Mac Manus positives céphaliques sont rondes, de taille sensiblement uniforme, avec un territoire cytoplasmique peu étendu; les cellules Mac Manus positives du lobe caudal sont de très petite taille. Dans l'ensemble, il semble que les cellules Mac Manus positives passent par une phase d'activité intense entre 15 et 19 jours, puis reviennent à un état de repos au moment de l'éclosion et dans les jours qui suivent.

c) *Evolution numérique.* — Nous avons d'abord établi l'évolution de la surface d'une coupe sagittale médiane, de façon à avoir une idée de la

croissance de la glande. Les mesures de surface sont effectuées aux stades suivants du développement : 5, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 15, 17, 19 et 21 jours, et chez le Poussin de 2 jours; chaque moyenne repose, suivant les stades, sur 2 à 7 cas.

TABLEAU X

EVOLUTION DE LA SURFACE DE LA COUPE SAGITTALE MÉDIANE DE L'HYPOPHYSE AU COURS DU DÉVELOPPEMENT

Age	5 j.	6 j.	7 j.	9 j.	10 j.	11 j.	13 j.	15 j.	17 j.	19 j.	21 j.	P. 2 j.
Surface moyenne mm ² /1000	22	72	76	134	142	174	295	343	415	390	370	386
Nombre de cas ...	2	2	3	3	10	3	2	3	6	8	5	4

Le tableau X et la figure 16 montrent que la croissance de l'hypophyse, régulière et rapide jusqu'à 17 jours, est ensuite stationnaire au moment de l'éclosion.

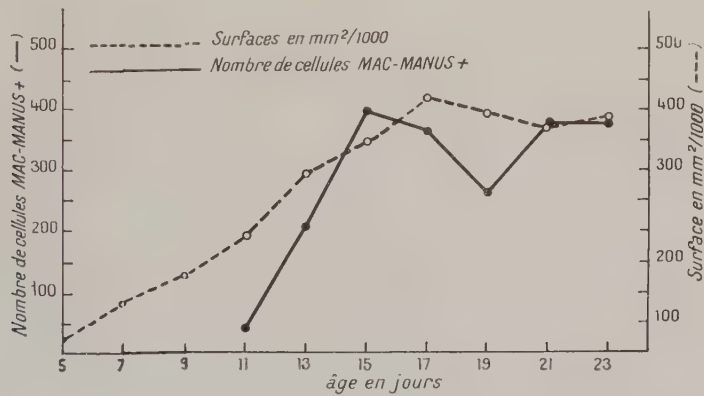


FIG. 16. — Evolution du nombre des cellules Mac Manus positives et de la surface moyenne des coupes sagittales médianes chez l'embryon normal.

Les résultats des comptages de cellules Mac Manus positives sont résumés sur le tableau XI et par la courbe de la figure 16.

On constate l'existence d'une phase de croissance brutale de 11 à 15 jours, suivie d'une phase de stabilisation coupée, à 19 jours, d'un accident. Il est intéressant de noter que le premier sommet de la courbe correspond à la phase d'activité intense de certaines cellules Mac Manus

TABLEAU XI

EVOLUTION NUMÉRIQUE DES CELLULES MAC MANUS POSITIVES
DE LA COUPE SAGITTALE MÉDIANE DE L'HYPOPHYSE

Age	Valeurs individuelles	Moyenne
11 jours ...	29, 20.	25
13 jours ...	230, 184.	207
15 jours ...	330, 446, 412.	397
17 jours ...	275, 318, 343, 388, 406, 448.	363
19 jours ...	205, 304, 343, 347, 164.	272
21 jours ...	392, 396, 430, 469, 203.	378
23 jours ...	523, 353, 274, 413.	378
Ces chiffres concernent des embryons incubés en juin-juillet.)		

positives, volumineuses pendant cette période. La reprise de la croissance du nombre correspond, au contraire, à un aspect uniforme des cellules Mac Manus positives, évoquant un aspect de repos sécrétoire.

2° Discussion.

A notre connaissance, il n'existe pas d'autres travaux sur l'évolution quantitative des cellules Mac Manus positives de l'hypophyse chez l'embryon de Poulet.

Si nous comparons les variations de l'activité sécrétoire de l'hypophyse et celles de la thyroïde, les faits suivants peuvent être dégagés. La présence de cellules Mac Manus positives volumineuses, à 15 et 17 jours, coïncide à la fois avec un maximum dans l'évolution numérique de ces cellules et un maximum dans l'activité épithéliale de la thyroïde embryonnaire. La chute temporaire du nombre des cellules Mac Manus positives à 19 jours semble correspondre à une phase de repos. Ensuite la croissance numérique reprend, mais les cellules sont d'aspect plus homogène et de taille plus faible; l'éclosion coïncide avec le début d'une phase de repos cellulaire. Nous avons vu que, pour la thyroïde, les faits varient suivant la saison, aussi avons-nous recherché, au niveau des cellules Mac Manus positives, l'existence de variations saisonnières au moment de l'éclosion. Nous n'avons pas observé de différences significatives. Comme le montre le tableau XI, relatif à des embryons incubés en été, la richesse en cellules Mac Manus positives varie d'un individu à l'autre, pour une même saison; de plus, la méthode de comptage employée est trop grossière pour tenir compte de différences qui sont de l'ordre des variations individuelles. En somme, si l'activité intense de l'épithélium thyroïdien à 15 et 17 jours semble conditionnée par une phase d'activité

hypophysaire, l'évolution de la thyroïde au moment de l'éclosion semble, au contraire, relativement indépendante de l'hypophyse.

On sait que, au cours de la vie post-natale, les cellules Mac Manus positives sont également le lieu d'élaboration des hormones gonadotropes. Or, chez l'embryon de Poulet, on sait, depuis les expériences d'hypophysectomie de FUGO (1940) et les travaux de MOSZKOWSKA (1949, 1956), que l'hypophyse de l'embryon de 16-17 jours contient une hormone gonadotrope active sur l'ovaire de Cobaye et sur le testicule de l'embryon de Poulet. On peut donc se poser la question suivante : existe-t-il, chez l'embryon, deux lignées cellulaires Mac Manus positives ? On pouvait espérer, en appliquant la technique de GOMORI à la fuchsine paral-déhydrique, pouvoir distinguer, comme chez le Rat, deux types parmi les cellules Mac Manus positives. Or, nous avons pu constater que cette technique, quelle que soit la méthode employée, donne des résultats très inconstants chez l'embryon, ainsi que l'a confirmé GRIGNON. S'appuyant alors sur la coloration différentielle obtenue chez la Poule (LEGAIT, 1955) et chez l'embryon, par le Crésazan, GRIGNON considère que les petites cellules Mac Manus positives sont homologues aux cellules β à hormone thyroïdienne de la Poule ; les grandes cellules, apparaissant au 14^e jour, représenteraient les cellules δ , à hormones gonadotropes, définies chez la Poule.

Cette interprétation nous paraît discutable chez l'embryon. On peut lui objecter le parallélisme entre l'existence des grandes cellules Mac Manus positives et la phase d'activité intense de l'épithélium thyroïdien, d'une part, et l'homogénéité d'aspect des cellules hypophysaires à partir de l'éclosion, d'autre part. Il nous semble donc possible d'interpréter les grandes cellules Mac Manus positives de l'embryon de 15 et 17 jours, comme des cellules thyroïdiennes, hyperactives, qui subissent ensuite une phase de repos.

L'existence d'une telle « crise » de l'activité des cellules Mac Manus positives de l'hypophyse embryonnaire n'est pas un phénomène particulier au Poulet. Ce phénomène a été décrit en premier lieu, et avec des modalités cytologiques différentes, chez le Lapin (JOST et GONSE, 1953), puis chez le Rat (JOST et TAVERNIER, 1955).

C. — DISCUSSION SUR L'ENSEMBLE DES DONNÉES RELATIVES AUX VARIATIONS DE L'ACTIVITÉ SÉCRÉTOIRE DE LA THYROÏDE ET DE L'HYPOPHYSE

La confrontation des données histométriques relatives à la thyroïde et à l'hypophyse, et des données biochimiques fournies par la littérature, permet d'établir un certain nombre d'étapes dans l'activité sécrétoire de la thyroïde et de l'hypophyse, au cours de la seconde moitié du développement embryonnaire.

L'étude des variations quantitatives de l'activité sécrétoire de la thyroïde, d'une part, des cellules Mac Manus positives de l'hypophyse, d'autre part, révèle l'existence de « crises ». Existe-t-il un parallélisme entre les crises affectant les deux glandes ?

Il semble qu'on puisse répondre par l'affirmative en ce qui concerne l'activité intense de l'épithélium thyroïdien entre 15 et 17 jours et la richesse en cellules Mac Manus positives, souvent hyperchromatiques, de l'hypophyse à cette même date. De même, l'augmentation extrêmement rapide du nombre des cellules Mac Manus positives entre 11 et 15 jours évoque assez bien l'augmentation intense du pouvoir de captation du radio-iode par la thyroïde embryonnaire, au cours de la même période.

Par contre, les accidents saisonniers affectant la thyroïde embryonnaire à l'éclosion ne se retrouvent pas au niveau de l'hypophyse; l'éclosion coïncide, pour cette dernière, avec une phase de repos de l'activité sécrétoire, quelle que soit la saison. Pour la thyroïde, cette phase de repos existe également, mais elle intervient plus tardivement en hiver. Quel facteur peut-on invoquer pour tenter une explication des phénomènes thyroïdiens que nous avons décrits au moment de l'éclosion ? A ce sujet, on remarquera que, dans les conditions où ont été effectuées nos observations, le seul facteur qui distingue les embryons incubés en hiver de ceux qui sont incubés en été réside dans la composition chimique des réserves de l'œuf. Parmi ces divers constituants chimiques, les plus susceptibles d'agir sur la thyroïde sont les composants iodés. On sait en effet (WHEELER et HOFFMANN, 1948; Mc CARTNEY et SCHAFFNER, 1948) que l'enrichissement en thyroprotéines de la nourriture des Poules retentit sur la thyroïde des Poussins à l'éclosion; cette dernière est hypertrophiée et son poids décroît du 2^e au 8^e jour après l'éclosion, de façon analogue à celui de la thyroïde des Poussins témoins d'hiver. Depuis ces expériences, les travaux de ROCHE, MICHEL et MAROIS (1951), et de ROCHE, MICHEL et VOLPERT (1956), ont montré que l'ovaire de la poule fixe, dans le vitellus, les iodures sous forme d'acides aminés iodés et même, directement, certaines des hormones thyroïdiennes. Il nous semble donc possible d'interpréter les accidents saisonniers affectant la thyroïde du Poussin à l'éclosion, comme une conséquence de variations saisonnières de la composition iodée des réserves vitellines.

Ces variations peuvent être imputables, à priori, soit au fonctionnement thyroïdien de la Poule, qui peut être influencé par la saison, soit à la nourriture des Poules. Les éleveurs que nous avons consultés ajoutent en hiver à la ration alimentaire 2 % d'huile de foie de morue, susceptible d'apporter une quantité mal définie d'iode organique. Il est donc impossible pour le moment de faire la part exacte de ces deux facteurs.

Le déterminisme du repos hypophysaire, observé à partir de 19 jours, reste bien difficile à interpréter. A ce sujet, MOSZKOWSKA (1958) constate qu'à cette date la taille de l'épiphyse devient nettement supérieure à

celle de l'hypophyse, en même temps que les cellules épiphysaires montrent des signes d'activité accrue. On est tenté d'établir un rapport entre ces deux faits, bien que l'antagonisme entre l'épiphyse et la fonction thyroïdienne de l'hypophyse ne soit pas encore démontré avec certitude chez l'adulte.

4. — CONCLUSIONS

Au cours de ce chapitre, envisageant une étude chronologique de l'activité sécrétoire de la thyroïde et de l'hypophyse, nous avons mis en évidence un certain nombre de faits dont on trouvera p. 325 un tableau résumé (tableau XXI).

La thyroïde acquiert la sensibilité à l'hormone thyroïdienne embryonnaire au cours du 6^e jour d'incubation. L'hypophyse commence à exercer un effet thyroïdienne au cours du 7^e jour d'incubation. Les manifestations morphologiques de ces phénomènes physiologiques sont plus tardives : colloïde, appareil de Golgi, et chondriome abondant dans la thyroïde embryonnaire vers 10 jours, cellules Mac Manus positives dans l'hypophyse entre 8 et 10 jours.

Au cours de la deuxième moitié de l'incubation, l'activité sécrétoire de ces glandes, appréciée par des tests cytologiques, passe par deux phases différentes. De 10 à 17 jours, l'activité thyroïdienne et l'activité des cellules Mac Manus positives de l'hypophyse évoluent parallèlement : augmentation rapide de l'activité aboutissant à un maximum vers 17 jours. Au moment de l'éclosion, l'hypophyse entre dans une phase de repos sécrétoire, annoncée déjà dans les jours précédents. Au même moment, la thyroïde évolue différemment suivant la saison; ces variations d'activité saisonnières semblent liées aux variations saisonnières du métabolisme iodé de la Poule pondeuse.

L'ensemble de ces faits montre qu'il existe un parallélisme entre l'activité thyroïdienne et l'activité hypophysaire, sauf au moment de l'éclosion. On constate également que l'hypophyse est capable de provoquer une différenciation précoce de la thyroïde. Cependant, on peut se demander s'il existe un lien de cause à effet entre l'activité hypophysaire et la différenciation thyroïdienne dans les conditions normales du développement. Nous nous proposons donc maintenant d'apprécier l'importance du facteur hypophysaire dans la différenciation thyroïdienne, d'une part, et de rechercher, d'autre part, les facteurs de la différenciation de la fonction thyroïdienne.

IV. — *ETUDE IN VITRO, SUR UN MILIEU ANHORMONAL,
DE LA DIFFÉRENCIATION DE LA THYROÏDE EMBRYONNAIRE
ET DE L'APPARITION DE LA FONCTION THYRÉOTROPE
DE L'HYPOPHYSE EMBRYONNAIRE*

Nous nous proposons dans ce chapitre d'analyser l'importance du facteur thyroérotrope de l'hypophyse embryonnaire, dans la différenciation thyroïdienne normale. Ensuite, nous nous poserons, en ce qui concerne la fonction thyroérotrope de l'hypophyse, une question du même type; cette fonction est-elle douée d'autodifférenciation, ou bien sa différenciation dépend-elle, à son tour, d'autres corrélations embryonnaires ?

1. — *ÉTUDE DE LA DIFFÉRENCIATION THYROÏDIENNE « IN VITRO »*

A. — *RAPPEL DES DONNÉES ANTÉRIEURES*

Deux méthodes s'imposent si l'on veut soustraire la thyroïde à l'influence de l'hypophyse, pendant sa phase d'histogenèse : d'une part, l'hypophysectomie précoce de l'embryon; d'autre part, la mise en culture précoce de la thyroïde embryonnaire. Comme nous l'avons signalé dans l'introduction, ces deux méthodes ont déjà été mises en œuvre et ont donné des résultats contradictoires.

Pour WOLFF et STOLL (1937), la destruction précoce de l'ébauche hypophysaire par les rayons X est sans effet sur l'histogenèse thyroïdienne. Pour FUGO (1940), MARTINDALE (1941), la destruction chirurgicale de la région hypophysaire freine fortement l'histogenèse thyroïdienne : la colloïde n'apparaît que vers 14 jours, en petite quantité, puis disparaît vers la fin de l'incubation. Outre ces résultats contradictoires, on peut objecter aux expériences d'hypophysectomie de ne pas éliminer l'influence de substances d'origine maternelle, contenues dans le vitellus, et susceptibles d'agir sur la différenciation thyroïdienne. Cette objection est levée lorsque l'on adopte la méthode de culture d'organe. Il est donc intéressant de confronter les résultats obtenus par ces deux méthodes.

CARPENTER (1942) effectue des cultures organotypiques, selon la technique de Miss FELL, de thyroïdes d'embryons de 8 jours, c'est-à-dire encore indifférenciées. Dans ces conditions, l'auteur observe une différenciation normale de la thyroïde : même quantité de colloïde, même croissance de la taille des follicules. Ces faits sont confirmés par GAILLARD (1953), qui répète ces mêmes expériences, et par GONZALÈS (1954). Il semble donc y avoir ici une contradiction avec les résultats de FUGO. Cependant, le milieu de culture utilisé dans ces expériences a la composition suivante : 50 % de jus d'embryon de 11 jours, et 50 % de plasma d'oiseau de 1 an environ; ces deux liquides, et particulièrement le second, sont très susceptibles de contenir de l'hormone thyroérotrope. Or, nous avons constaté que la thyroïde embryonnaire réagit vivement à cette hormone lorsqu'elle est introduite dans le milieu de culture. Il était donc souhaitable de reprendre cette question en éliminant cette objection.

La mise au point, par WOLFF et HAFEN, d'une technique de culture d'organe

sur un milieu an hormonal nous a permis d'entreprendre cette étude. Ayant établi préalablement la date d'entrée en fonction de l'hypophyse embryonnaire, nous avons utilisé dans toutes nos expériences, comme seul liquide biologique, du jus d'embryon d'âge inférieur à 8 jours, de façon à éliminer les risques d'introduire de l'hormone thyrotrope embryonnaire dans le milieu de culture.

B. — RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

1° Cultures de thyroïdes explantées à 8 jours d'incubation.

Nous avons d'abord effectué des cultures de thyroïdes embryonnaires explantées à 8 jours d'incubation. A ce stade, déjà choisi par CARPENTER, la thyroïde est encore dépourvue de colloïde, comme nous avons pu le vérifier chez les embryons que nous avons utilisés. On sait que, dans les conditions normales, la colloïde apparaît vers 9 ou 10 jours et qu'à 13 jours la glande, riche en colloïde, présente déjà de nombreux follicules (voir fig. 17 a). Nous décrirons le comportement de la thyroïde, pendant ce même laps de temps, mais lorsqu'elle se développe dans des conditions an hormonales. Au cours de nos recherches, nous avons été amenée à modifier légèrement la composition du milieu; ces modifications ont entraîné des variations dans les résultats observés. Aussi décrirons nous deux types d'expériences.

a) *Expériences préliminaires.* — Le milieu utilisé dans ces expériences correspond au milieu standard de WOLFF et HAFEN : 8 g de solution de gélose, 1 g de Tyrode, 5 g de jus d'embryon de 8 jours dilué à 50 %. Dans ces conditions, nous avons pu cultiver 16 thyroïdes pendant 2 jours, 8 thyroïdes pendant 4 jours, et 3 thyroïdes pendant 6 jours. Après 48 heures de culture, la colloïde est absente ou très peu abondante, sous forme de fines gouttelettes roses; les cellules restent groupées en cordons. Après 4 jours de culture, l'aspect des thyroïdes reste identique : la structure en cordons persiste, la colloïde est absente ou rare. Après 6 jours de culture, la colloïde est toujours rarissime. Dans certains cas, on peut voir des follicules vides de colloïde Mac Manus positive. Dans l'ensemble, dans les conditions de culture utilisées, il n'y a pas d'autodifférenciation de la thyroïde; l'aptitude à former de la colloïde se manifeste très discrètement. Ces résultats contrastent donc nettement avec ceux de CARPENTER; de plus, l'auto-différenciation partielle observée par FUGO, après hypophysectomie, ne se manifeste plus ici. Cependant, au cours de ces expériences, nous avons pu constater que le pourcentage de survie des thyroïdes cultivées diminuait très fortement après 48 heures de culture, et nous avons été amenée à enrichir le milieu pour améliorer les chances de survie, en restant dans les limites des conditions an hormonales.

b) *Cultures sur milieu enrichi.* — Dans une deuxième série d'expériences, nous avons apporté les modifications suivantes. D'une part, nous utilisons le jus pur, et non plus dilué, d'embryons de 7, 6 ou 5 jours, à raison de 6 g pour 8 à 9 gouttes de solution de gélose. D'autre part, les thyroïdes sont cultivées, non pas directement sur le milieu gélosé, mais sur un fragment de muscle cardiaque, lui-même en contact avec le milieu gélosé. Dans ces conditions, les pourcentages de survie sont beaucoup plus élevés et le tissu thyroïdien présente fréquemment des mitoses, ce que nous n'observions pas dans nos premières expériences. Nous avons observé ainsi 11 thyroïdes cultivées pendant 1 jour, 13 thyroïdes cultivées pendant 2 jours, 8 thyroïdes cultivées pendant 3 jours, 21 thyroïdes cultivées pendant 4 jours et 6 thyroïdes cultivées pendant 5 jours.

Toutes ces glandes présentent, après quelques jours de culture, une nette réduction du volume cytoplasmique, une persistance de la structure en cordons. On peut observer dans quelques cas, et quel que soit le stade, des follicules vides. Tous ces faits ont déjà été observés au cours des expériences préliminaires.

Il en est tout autrement en ce qui concerne l'élaboration de colloïde. Au cours des trois premiers jours de culture, la thyroïde élabore *in vitro* des gouttes de colloïde de taille et de densité comparables *in vitro* et *in vivo*. Après 4 jours de culture, la colloïde se raréfie à des degrés divers suivant les individus; c'est ainsi que sur 21 thyroïdes, 8 sont très pauvres en colloïde, 13 contiennent de la colloïde en quantité inférieure ou égale à des thyroïdes cultivées pendant 3 jours. Après 5 jours de culture, dans les 6 cas, on observe une quantité faible de colloïde, très inférieure aux thyroïdes de même âge, *in vivo*, et aux cultures plus jeunes; ces thyroïdes présentent encore des mitoses et on ne peut pas attribuer la disparition de la colloïde à une dégénérescence du tissu. Dans cette deuxième série d'expériences, on constate donc que la thyroïde explantée à 8 jours continue d'abord sa différenciation normale pendant 3 jours, mais ne dépasse pas ce stade, et même se « dédifférencie » au cours des jours suivants (voir fig. 17 b et tableau XII).

c) *Conclusion.* — Ces expériences mettent en évidence tout d'abord l'existence d'une capacité d'autodifférenciation partielle de la thyroïde; celle-ci ne semble pas pouvoir dépasser le stade de 11 jours lorsqu'elle se développe *in vitro*. Ces résultats contrastent donc nettement avec ceux de CARPENTER. En outre, la comparaison de nos deux séries de résultats montre que la différenciation thyroïdienne est liée à un facteur trophique; en effet, la capacité d'autodifférenciation partielle ne se manifeste plus lorsque le milieu de culture est appauvri.

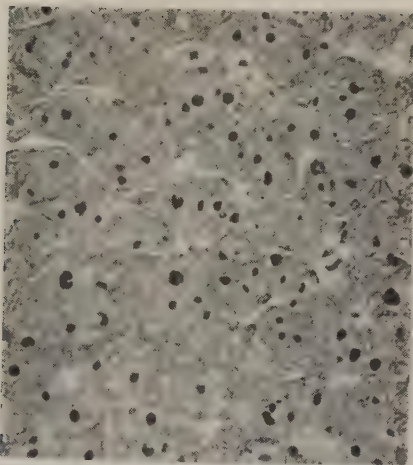
On peut remarquer, cependant, que dans ces expériences la thyroïde est privée assez tardivement de l'influence de l'hypophyse embryonnaire: à 8 jours seulement. Or, nous avons montré que cette dernière commence

Âge total de l'organe	Thyroïde embryon normal	Thyroïde explantée à 8 j.	Thyroïde explantée à 7 j.	Thyroïde explantée à 6 j.
8 jours.	Pas de colloïde.		1 jour <i>in vitro</i> . 14 cas : 5 cas : quelques grains de colloïde. 9 cas : pas de colloïde.	2 jours <i>in vitro</i> . 16 cas. Pas de colloïde.
9 jours.	Petits grains de colloïde dans 50 % des cas.	1 jour <i>in vitro</i> . 11 cas. Colloïde + en petits grains.	2 jours <i>in vitro</i> . 23 cas : 13 cas : colloïde + (= <i>in vivo</i>) ; 10 cas : pas de colloïde.	3 jours <i>in vitro</i> . 16 cas : 10 cas : colloïde + ; 6 cas : pas de colloïde.
10 jours.	Nombreuses gouttes de colloïde.	2 jours <i>in vitro</i> . 13 cas : 10 cas : colloïde + (= <i>in vivo</i>) ; 3 cas : colloïde peu abondante.	3 jours <i>in vitro</i> . 12 cas : 7 cas : colloïde + (= <i>in vitro</i>) ; 5 cas : colloïde peu abondante.	4 jours <i>in vitro</i> . 30 cas : 6 cas : colloïde + (= <i>in vivo</i>) ; 24 cas : colloïde rare ou absente.
11 jours.	Gouttes de colloïde de taille et de densité croissantes. Petits follicules.	3 jours <i>in vitro</i> . 8 cas. Colloïde + (= <i>in vivo</i>).	4 jours <i>in vitro</i> . 11 cas : 3 cas : colloïde + (= <i>in vivo</i>) ; 8 cas : colloïde rare ou absente.	
12 jours.	Quantité de colloïde croissant progressivement au cours des jours suivants.	4 jours <i>in vitro</i> . 21 cas : 13 cas : colloïde + peu abondante. 8 cas : colloïde rare.	5 jours <i>in vitro</i> . 11 cas. Colloïde rare ou absente.	6 jours <i>in vitro</i> . 12 cas. Colloïde rare ou absente.
13 jours.		5 jours <i>in vitro</i> . 6 cas. Colloïde rare ou absente.	6 jours <i>in vitro</i> . 6 cas. Colloïde rare ou absente.	

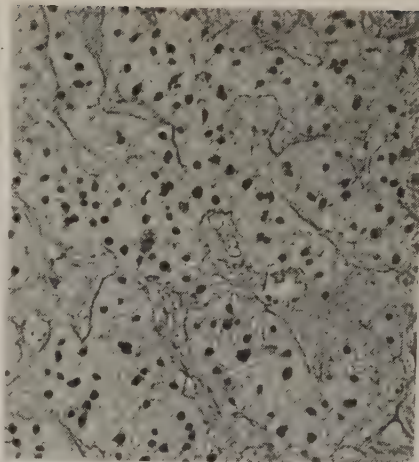
a : *in vivo*

b : *in vitro*
explantation à 8 jours.

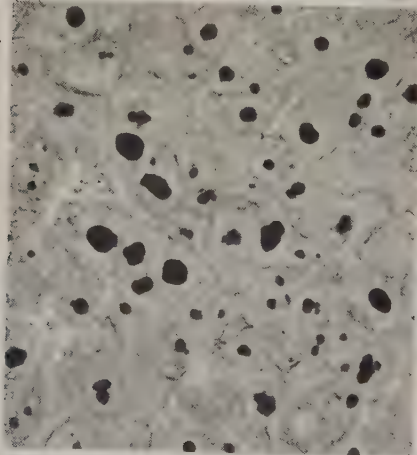
10 j.



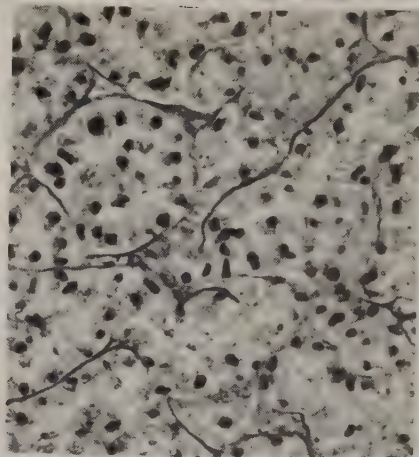
8 j.
2 j.



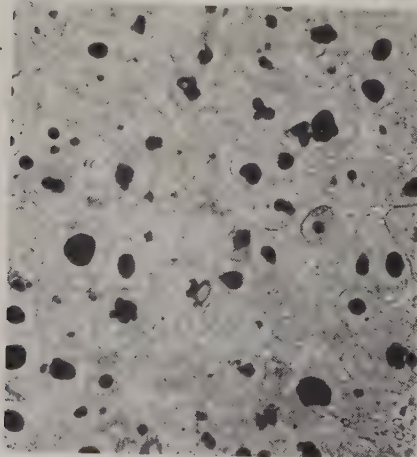
12 j.



8 j.
4 j.



13 j.



8 j.
5 j.

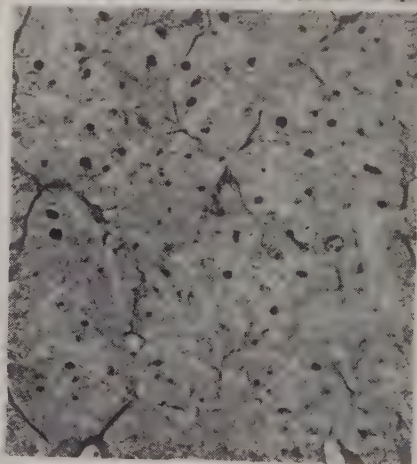


FIG. 17.

c : *in vitro*.
explantation à 7 jours.

d : *in vitro*.
explantation à 6 jours.

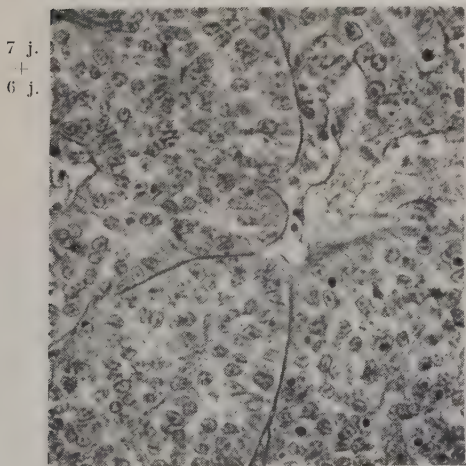
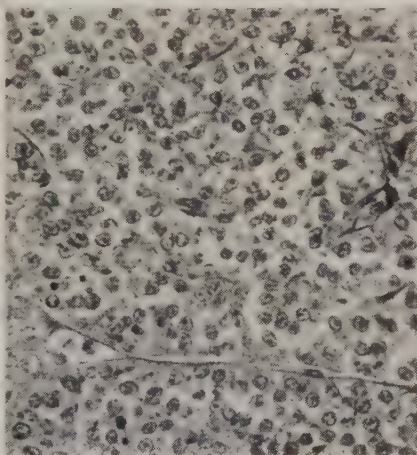
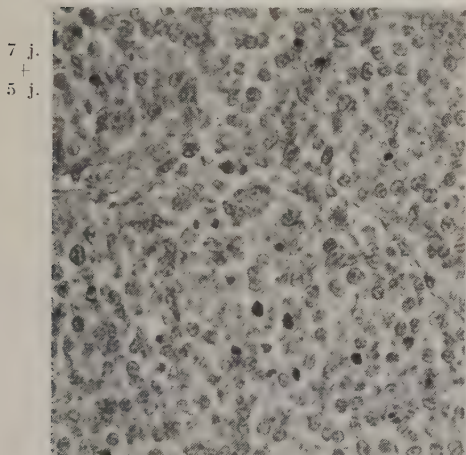
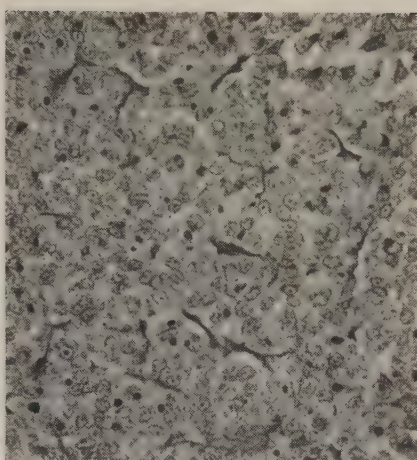
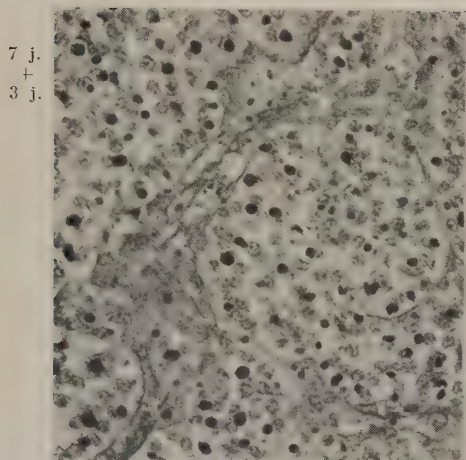


FIG. 17.

Evolution de la thyroïde embryonnaire à 10 jours, 12 jours, 13 jours d'incubation, *in vivo* et *in vitro*, en fonction de l'âge de l'explantation et de la durée de culture. (Mac Manus, hémalum pour les cultures seulement, $\times 640$.)

FIG. 17 (suite).

à fonctionner au cours du 7^e jour. Nous avons donc été amenée à étudier la différenciation *in vitro* de thyroïdes explantées à des stades plus précoces du développement embryonnaire, alors que l'hypophyse est à peine fonctionnelle.

*2° Cultures de thyroïdes
explantées à 7 jours et à 6 jours d'incubation.*

Le tableau XII et la figure 17 résument nos résultats, relatifs à l'évolution de la colloïde dans la thyroïde embryonnaire, entre 8 et 13 jours d'incubation, suivant le stade d'explantation et la durée de la culture.

a) *Thyroïdes explantées à 7 jours.* — On constate, jusqu'au stade de 11 jours, la présence de colloïde en quantité normale, dans un certain nombre de cas seulement : 13 cas sur 23 après 2 jours de culture, 7 cas sur 12 après 3 jours, 3 cas sur 11 après 4 jours; les autres cas correspondent à des thyroïdes en excellent état, mais dépourvues ou presque de colloïde. En outre, après le stade de 11 jours, c'est-à-dire 5 et 6 jours de culture, dans tous les cas, la colloïde est rare ou absente (voir fig. 17 c).

b) *Thyroïdes explantées à 6 jours.* — Après 3 jours de culture, on observe, dans 10 cas sur 16, la présence de colloïde en petite quantité. Après 4 jours de culture, dans 6 cas seulement sur 30, la thyroïde contient des quantités appréciables de colloïde, peu différentes d'une glande normale de 10 jours; mais les 24 autres cas correspondent à des thyroïdes presque dépourvues de colloïde, riches en mitoses (voir fig. 17 d). Après 6 jours de culture, dans tous les cas, la colloïde est peu abondante, souvent absente.

c) *Conclusion.* — On constate que, au 10^e jour de développement, la différenciation est normale dans 10 cas sur 13, lorsque l'explantation a lieu à 8 jours, mais ne l'est plus que dans 7 cas sur 12 lorsque l'explantation a lieu à 7 jours, et dans 6 cas sur 30 lorsqu'elle a lieu à 6 jours. Au 13^e jour de développement total, quel que soit l'âge de l'explantation, la différenciation a régressé et la glande est presque dépourvue de colloïde. La capacité d'autodifférenciation partielle de la thyroïde est d'autant plus réduite que l'explantation est plus précoce. Entre 6 et 8 jours d'incubation, la glande subit donc, *in vivo*, une évolution qui lui confère la propriété d'élaborer ensuite une certaine quantité de colloïde, indépendamment de tout contrôle hormonal. Sur quels facteurs porte cette évolution ? Nous avons déjà montré que, pendant cette période, la fonction thyroïdienne commence à entrer en jeu, mais nous savons également que la quantité d'hormone thyroïdienne déversée par l'hypophyse à ce stade est beaucoup trop faible pour déclencher la formation de colloïde. Cependant, on peut se demander si de très petites quantités d'hormone n'ont déjà pas très légèrement stimulé le fonctionnement des

cellules thyroïdiennes, suffisamment pour que celles-ci puissent ensuite élaborer de la colloïde *in vitro*. Enfin, on ne peut pas exclure une différenciation enzymatique de la thyroïde, indépendante de tout contrôle hypophysaire.

Au cours de ces expériences, nous avons montré que la thyroïde embryonnaire indifférenciée, cultivée dans des conditions anhormonales, manifeste un pouvoir partiel d'autodifférenciation, d'autant plus réduit que l'explantation est plus précoce. Par comparaison avec les résultats obtenus par FUGO, après hypophysectomie de l'embryon, et par CARPENTER, après culture sur un milieu non an hormonal, nous sommes amenée à invoquer l'absence du facteur hypophysaire, pour expliquer les faits que nous observons. Il est nécessaire maintenant de vérifier cette hypothèse; pour cela nous avons effectué des cultures prolongées de thyroïdes d'embryons de 8 jours, en présence d'hypophyses.

3° Cultures de thyroïdes d'embryons de 8 jours en présence d'hypophyse de même âge.

Cette expérience a été réalisée avec des embryons de 8 jours. Nous avons montré précédemment qu'à ce stade la fonction thyrotrope est déjà bien différenciée. Pour chaque embryon, une des thyroïdes est mise en culture sur du muscle cardiaque, au contact de l'hypophyse; l'autre thyroïde est cultivée dans des conditions analogues, mais en absence d'hypophyse. Après 4 jours de culture, on compare l'état de la différenciation chez les thyroïdes témoins (12 cas) et chez celles qui ont été cultivées en présence d'hypophyse (12 cas). Chez les témoins, l'état de la différenciation est très comparable aux cas précédemment décrits; sur 12 thyroïdes, 2 sont très pauvres en colloïde, bien qu'en très bon état, 10 contiennent de la colloïde en quantité analogue à une culture de 3 jours, et inférieure à une thyroïde d'embryon de 12 jours (voir fig. 18 a). La différence avec une thyroïde normale d'embryon de 12 jours porte en particulier sur la dimension des plages de colloïde qui, à ce stade, sont situées au sein de véritables follicules, dont le diamètre moyen est de 13 μ . Les thyroïdes cultivées en présence d'hypophyse de même âge, pendant 4 jours, présentent, dans 8 cas sur 12, un état de différenciation beaucoup plus avancé que les cultures témoins (voir fig. 18 b); elles sont riches en grands follicules souvent aplatis, et dont la taille peut parfois dépasser celle des follicules d'une thyroïde normale de même âge. Ces grands follicules sont, en général, localisés au voisinage de l'hypophyse, alors que, dans une thyroïde normale, leur répartition intéresse toute la glande. La colloïde est parfois très vacuolisée; les mitoses sont plus fréquentes que dans les cultures témoins. Dans les 4 autres cas observés, les thyroïdes sont peu différentes des cultures témoins, mais l'hypophyse présente de très larges zones nécrosées.

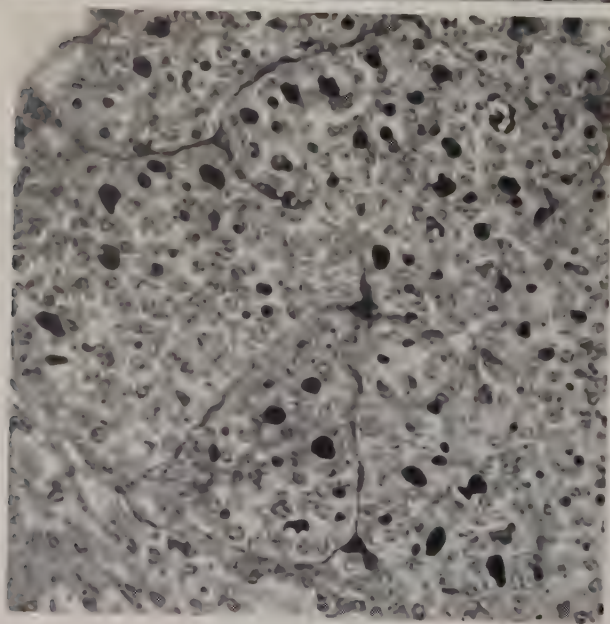
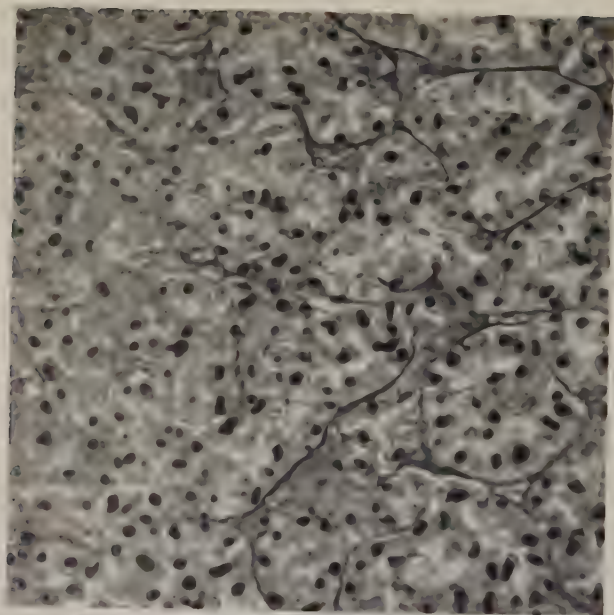
a : témoin.*b* : traité.

FIG. 18. — Thyroïdes d'embryons de 8 jours, cultivées pendant 4 jours, soit au contact de muscle cardiaque (*a*, témoin), soit au contact d'une hypophyse de même âge (*b*, traité). (Mac Manus, hémalun, $\times 640$.)

Dans l'ensemble, les faits que nous venons de décrire mettent en évidence le rôle indispensable de l'hypophyse pour la croissance des plages de colloïde et la genèse des follicules. On constate, dans certains cas, que les régions thyroïdiennes situées au contact de l'hypophyse semblent parfois plus actives que des thyroïdes normales de 12 jours; ce fait n'est pas surprenant, si l'on considère qu'il y a ici contact direct entre les deux glandes, alors que, dans l'organisme, l'hormone thyroïdienne est diluée dans le milieu circulant. Enfin, il est nécessaire que l'intégrité du tissu hypophysaire soit maintenue en culture, pour que la différenciation thyroïdienne progresse; ceci apporte donc une confirmation supplémentaire à notre conclusion.

C. — CONCLUSIONS D'ENSEMBLE

SUR L'ÉTUDE DE LA DIFFÉRENCIATION THYROÏDIENNE « IN VITRO »

Nos expériences mettent en évidence un fait essentiel. Placée dans des conditions trophiques convenables, la thyroïde embryonnaire manifeste un pouvoir d'autodifférenciation partielle, d'autant plus réduit que l'explantation est plus précoce. Autrement dit, la cellule thyroïdienne est capable par elle-même d'élaborer de la colloïde en petite quantité; cependant, d'une part, cette faculté est réduite quand l'explantation est plus précoce, et, d'autre part, elle s'atténue quand on prolonge la culture. La présence d'hypophyse est indispensable à la croissance des plages de colloïde et à la genèse des follicules; il semble donc que l'hypophyse apporte à la fois un facteur stimulant à la cellule thyroïdienne et un facteur d'organisation du tissu thyroïdien. Nos résultats sont donc parfaitement en accord avec ceux de Fugo, qui observe que la thyroïde de l'embryon hypophysectomisé est capable d'élaborer de la colloïde à partir de 13-14 jours, mais ne peut assurer la croissance de follicules, puis s'appauvrit en colloïde à partir de 18 jours. On pouvait se demander si cette phase partielle d'autodifférenciation n'était pas conditionnée par des hormones maternelles contenues dans le vitellus. Nos expériences personnelles montrent qu'il s'agit bien d'une propriété intrinsèque de la thyroïde. On remarquera que cette phase d'autodifférenciation se manifeste plus tôt, lorsque la thyroïde se développe *in vitro*.

Nos expériences suggèrent en outre quelques remarques. Nous avons signalé, dans tous les cas, l'existence de variations individuelles; pour un même stade d'explantation et une même durée de culture, certaines thyroïdes sont plus riches en colloïde. Ces différences individuelles peuvent être attribuées soit à des variations dans la vitesse de développement des embryons, soit à des inégalités dans le contenu iodé des œufs, liées au régime alimentaire des Poules (Stoll, 1953). D'autre part, nos expériences montrent l'importance du facteur trophique dans le

fonctionnement thyroïdien; un milieu plus riche, le contact avec un tissu riche en oxydases, comme c'est le cas du muscle cardiaque, favorisent un fonctionnement autonome de la cellule thyroïdienne. Enfin, nos expériences mettent en évidence la possibilité d'une dédifférenciation du tissu thyroïdien lorsqu'il est explanté avant d'avoir acquis la structure vésiculaire. Il semble que cette possibilité n'existe plus lorsque l'explantation succède à l'acquisition de cette structure; PAVLOVIC (1956) a, en effet, montré que des thyroïdes de jeunes rats, donc déjà différenciées, conservent leur structure vésiculaire lorsqu'elles sont cultivées sur milieu an hormonal.

Nos résultats portent uniquement sur le pouvoir de synthèse de la colloïde et ne peuvent être étendus pour le moment au métabolisme iodé de la thyroïde embryonnaire. Toutefois, il nous paraît intéressant de rappeler ici quelques données biochimiques relatives au contrôle hypophysaire de la thyroïde chez l'embryon. Selon GONZALÈS, la thyroïde d'embryon de 8 jours, cultivée sur un milieu non an hormonal, n'est plus capable d'effectuer des synthèses organiques iodées après 2 jours de culture. L'hypophysectomie précoce de l'embryon (MARAUD, STOLL et BLANQUET, 1957) ne modifie pas le pouvoir de concentrer le radio-iode avant 13 jours d'incubation; les auteurs en concluent que l'hypophyse n'intervient pas dans la différenciation fonctionnelle de la thyroïde, mais seulement comme un régulateur de cette fonction.

2. — DIFFÉRENCIATION DE LA FONCTION THYRÉOTROPE « IN VITRO »

Au cours du chapitre I, grâce à des expériences de courte durée, nous avons pu montrer la présence d'hormone thyroïdienne dans l'hypophyse embryonnaire, à des stades très précoces de son développement. Cependant, de telles expériences ne permettaient pas de dire si l'effet thyroïdienne observé provenait d'une hormone hypophysaire élaborée *in vitro*, au cours de l'expérience, ou bien déjà présente dans la glande au moment de l'explantation. C'est le problème que nous nous posons maintenant. Il présente deux aspects, suivant que l'on s'adresse à des glandes n'ayant pas acquis de différenciation fonctionnelle au moment de l'explantation ou, au contraire, ayant acquis cette différenciation plus ou moins récemment.

A. — DONNÉES ANTÉRIEURES

A notre connaissance, ce problème physiologique n'a pas encore été envisagé chez l'embryon d'Oiseau. Le problème morphologique, c'est-à-dire l'analyse des facteurs de la différenciation morphologique, a donné lieu déjà à quelques travaux. K. STEIN (1929) effectue des greffes chorio-allantoïdiennes de la région hypo-

physaire d'embryons âgés de quelques heures à 5 jours; elle n'observe la formation de la *pars distalis* que lorsque l'explant comporte aussi le tissu nerveux avoisinant l'ébauche ectodermique; sa conclusion n'est cependant pas absolue, car la séparation de l'ectoderme et du tube nerveux est très difficile aux stades jeunes. L'auteur n'observe pas de différenciation cellulaire caractéristique dans les greffons, mais les techniques histologiques employées à cette époque étaient peu propices à cette étude. MOSCONA (1952) effectue, selon la technique de Miss FELL, donc sur milieu non an hormonal, des cultures de *pars distalis* explantées à partir du 5^e jour d'incubation; l'auteur observe une différenciation cellulaire absolument normale; l'apparition et l'évolution des cellules acidophiles et des cellules cyanophiles sont analogues *in vivo* et *in vitro*.

Au cours de la vie postnatale, on sait que la fonction thyroïdienne de l'hypophyse est susceptible d'être contrôlée par certains centres nerveux. Chez les Mammifères, diverses interventions, telles que la section de la tige hypophysaire, des lésions ou des stimulations de l'hypothalamus, ont conduit un certain nombre d'auteurs à admettre l'existence d'un contrôle hypothalamique de la fonction thyroïdienne de l'hypophyse. Ce problème a été jusqu'ici peu abordé chez l'Oiseau. BENOIT et ASSENMACHER (1953) constatent chez le Canard que des lésions de l'éminence médiane, des sections du tractus vasculaire portotubéral affectent profondément la fonction gonadotrope, mais de façon beaucoup plus discrète la fonction thyroïdienne. Ils concluent ainsi : « D'une manière générale, la sujétion de la fonction gonadotrope à l'hypothalamus semble bien plus étroite que celle des fonctions thyro- et corticotrope. » Plus récemment, SHIRLEY et NALBANDOV (1956) constatent que, chez la Poule également, des sections du tractus vasculaire portotubéral entraînent une altération profonde de la fonction gonadotrope; en outre, pour ces auteurs, la fonction thyroïdienne serait totalement indépendante d'un contrôle hypothalamique. Dans l'hypothèse d'une relation entre la neurosécrétion hypothalamique et le contrôle hypothalamique de l'hypophyse, on peut citer, dans le même ordre d'idée, les observations de H. LEGAIT (1956, 1957) : chez la Poule, l'injection d'hormones thyroïdiennes diminue l'activité neurosécrétoire de l'hypothalamus.

L'ensemble de ces données nous ont amenée à envisager, tout d'abord, la différenciation de la fonction thyroïdienne d'hypophyses très jeunes, explantées sans l'hypothalamus, puis à rechercher l'existence éventuelle d'un contrôle hypothalamique de la fonction thyroïdienne à ces mêmes stades.

B. — RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

1° Cultures de couples hypophyse-thyroïde en absence d'hypothalamus.

Au cours des expériences exposées au chapitre I, nous avons pu constater que, pour une même durée de culture, l'effet thyroïdienne exercé par l'hypophyse est plus intense lorsque l'explantation est plus tardive; très discret ou nul lorsque celle-ci a lieu à 6 jours, il est important lorsqu'elle a lieu à 8 jours. On peut en conclure que l'intensité de la fonction thyroïdienne augmente nettement *in vivo* entre 6 et 8 jours d'incubation. Nous avons recherché si le même accroissement se produit lorsque l'hypophyse, explantée à 5 jours et à 6 jours, se développe

in vitro, dans des conditions an hormonales. Pour cela, nous avons effectué 4 types d'expériences en faisant varier la durée de culture en fonction de l'âge d'explantation :

Groupe I : explantation à 5 jours : durée de culture : 4 jours (voir fig. 21).

Groupe II : explantation à 6 jours : durée de culture : 3 jours (voir fig. 20).

Groupe III : explantation à 7 jours : durée de culture : 2 jours.

Groupe IV : explantation à 8 jours : durée de culture : 1 jour.

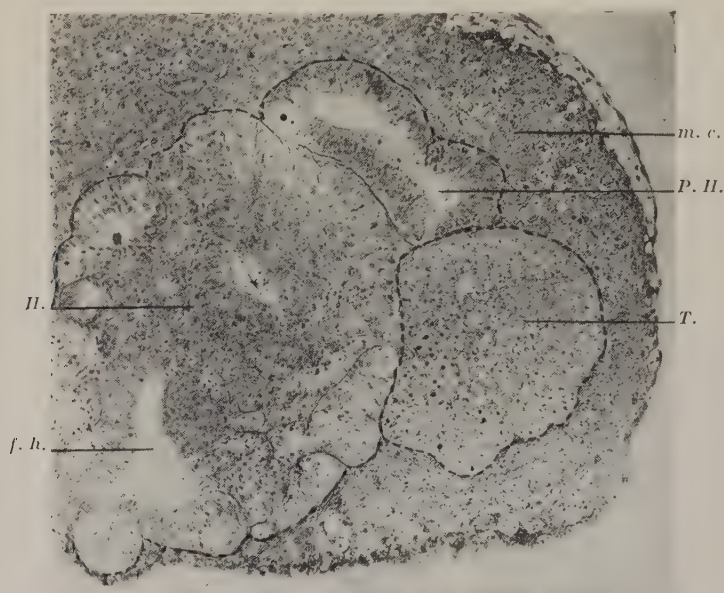


FIG. 19. — Vue d'ensemble d'une coupe à travers une thyroïde et une hypophyse d'embryon de 6 jours, cultivées en contact étroit, sur muscle cardiaque, pendant 3 jours. (Mac Manus, hémalum, $\times 75$.) (H., hypophyse; T., thyroïde; P. H., post-hypophyse; f. h., fente hypophysaire; m. c., muscle cardiaque.)

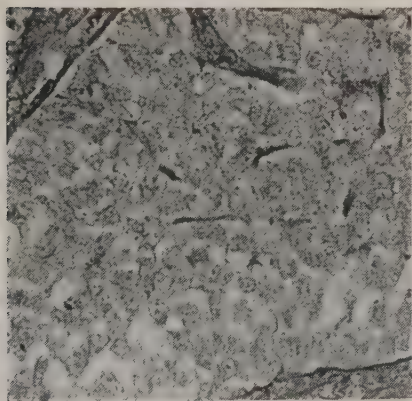
L'âge total des glandes à la fin de l'expérience est identique dans les 4 groupes : 9 jours. Pour chaque embryon, l'hypophyse et une thyroïde sont cultivées côte à côte, au contact d'un fragment de muscle cardiaque (voir fig. 19) ; l'autre thyroïde est cultivée sur un autre fragment de myocarde et joue le rôle de témoin. L'intensité de l'effet thyroïdope est appréciée par la quantité de colloïde élaborée par la thyroïde, sous l'influence de l'hypophyse. Les résultats sont résumés sur le tableau XIII.

On constate que la quantité de colloïde élaborée par la thyroïde traitée est comparable dans les 4 groupes. La seule différence entre les groupes porte sur la dimension des gouttes de colloïde et leur localisation. Celles-ci sont plus grosses, et situées dans les cordons thyroï-

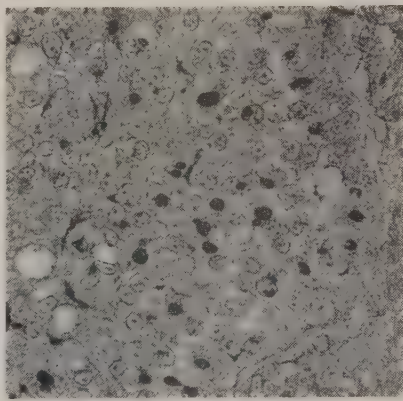
TABLEAU XIII

QUANTITÉ DE COLLOÏDE ÉLABORÉE PAR LA THYROÏDE
SOUS L'INFLUENCE DE L'HYPOPHYSE
EN FONCTION DE L'ÂGE DE L'EXPLANTATION ET DE LA DURÉE DE CULTURE

Groupe	Nombre de cas	Quantité de colloïde dans la thyroïde accolée à l'hypophyse	Quantité de colloïde dans la thyroïde témoin
I	6	++ (6 cas sur 6)	—
II	9	++ (7 cas sur 9)	0
III	6	++ (6 cas sur 6)	Quelques grains.
IV	12	++ (12 cas sur 12)	Quelques gouttes.



Témoin.



Traité.

FIG. 20. — Thyroïdes d'embryons de 6 jours, cultivées pendant 3 jours, soit au contact de muscle cardiaque (témoin), soit au contact d'une hypophyse de 6 jours (traité). (Mac Manus, sans coloration nucléaire, $\times 460$.)

diens les plus proches de l'hypophyse, lorsque l'explantation est plus précoce et la durée de culture plus longue (voir fig. 20 et 21). Tous ces faits permettent de conclure à une élaboration *in vitro* d'hormone thyroïdienne par des glandes explantées au début de leur fonctionnement, ou même avant toute manifestation d'activité fonctionnelle. A l'appui de cette conclusion, on peut rappeler ici une constatation résultant de nos expériences précédentes de culture simultanée d'hypophyses et de thyroïdes d'embryons de 8 jours, pendant 4 jours. Pour

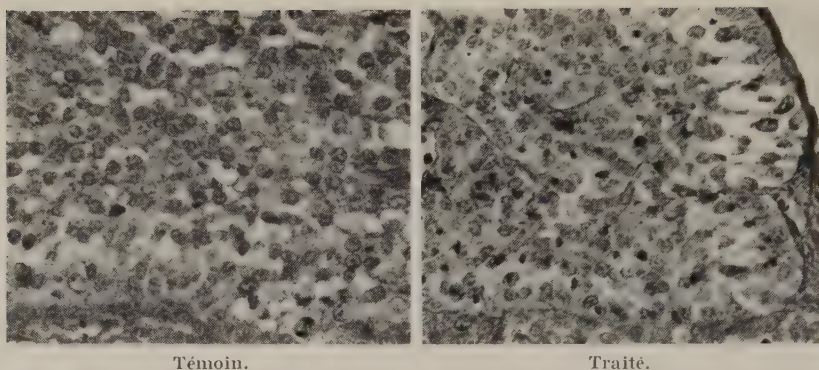


FIG. 21. — Thyroïdes d'embryons de 5 jours, cultivées pendant 4 jours, soit au contact de muscle cardiaque (témoin), soit au contact d'une hypophyse de même âge (traité). (Mac Manus, hémalun, $\times 480$.)

que la différenciation thyroïdienne progresse *in vitro*, il est nécessaire que l'intégrité du tissu hypophysaire soit maintenue; ceci semble bien indiquer qu'il y ait élaboration d'hormone thyrotrope *in vitro*.

2° Culture de couples hypophyse-thyroïde en présence d'hypothalamus.

Dans cette seconde série d'expériences, l'hypothalamus est explanté en même temps que l'hypophyse; en général, les relations anatomiques entre ces deux régions sont maintenues au cours du prélèvement; dans le cas contraire, l'hypophyse est placée dans sa position normale vis-à-vis de l'hypothalamus, au moment de l'explantation. Le prélèvement hypothalamique comporte la région de l'éminence médiane et du chiasma optique. Pour chaque cas, la thyroïde réceptrice est déposée sur un fragment de muscle cardiaque; cette précaution est indispensable pour obtenir une réponse thyroïdienne correcte.

Nous avons ainsi effectué 3 types d'expériences :

Groupe I : explantation à 6 jours ; durée de culture : 3 jours (voir fig. 22).

Groupe II : explantation à 7 jours ; durée de culture : 2 jours.

Groupe III : explantation à 8 jours ; durée de culture : 2 jours.

On compare la quantité de colloïde élaborée par la thyroïde dans ces conditions, et dans les conditions précédentes (hypophyse seule). Les résultats sont résumés sur le tableau XIV.

FIG. 22. — Complexe hypothalamus-hypophyse-thyroïde d'embryon de 6 jours, cultivé pendant 3 jours sur muscle cardiaque. (Mac Manus, hémalun, $\times 130$.) H., hypophyse; f. h., fente hypophysaire; T., thyroïde; e. m., éminence médiane; m., muscle cardiaque; R. H., région hypothalamique.

TABLEAU XIV

CULTURE DE COUPLES HYPHYPHYSE-THYROÏDE EN PRÉSENCE D'HYPOTHALAMUS.
INTENSITÉ DE LA RÉPONSE THYROÏDIENNE

Groupe	Nombre de cas	Intensité de la réponse par rapport au témoin
I	4	≥ Témoin, 2 cas. # Témoin, 2 cas.
II	7	< Témoin, 2 cas. # Témoin, 2 cas. ≥ Témoin, 3 cas.
III	4	< Témoin, 1 cas. # Témoin, 3 cas.

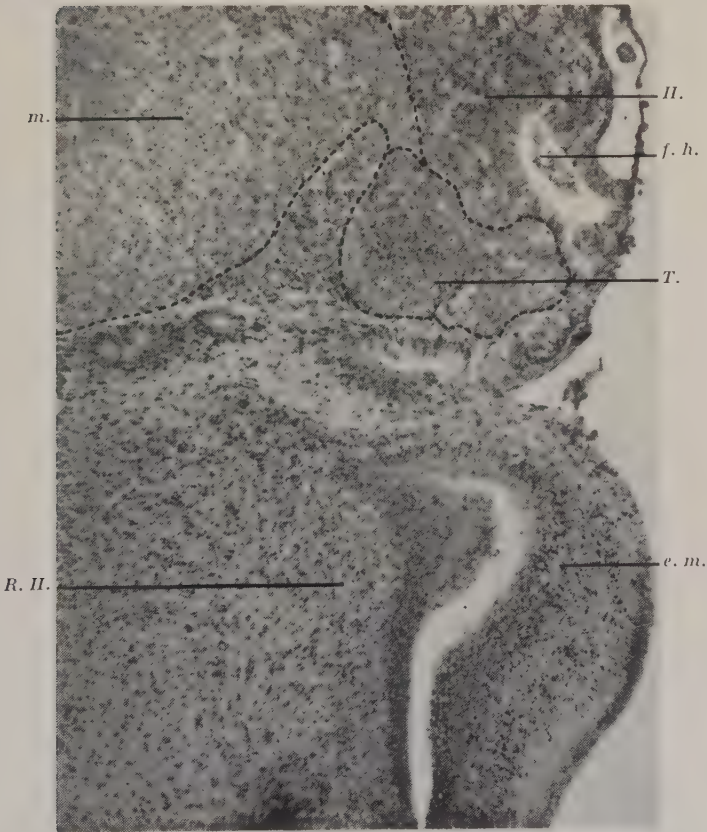


FIG. 22.

On constate que les différences observées par rapport aux témoins sont de l'ordre des variations individuelles constatées lorsque l'on compare des couples hypophyse-thyroïde de même âge, cultivés en absence d'hypothalamus. L'examen des préparations histologiques permet de vérifier que, dans tous les cas expérimentaux cités ici, la région hypothalamique est en bon état (voir fig. 22).

Nos expériences semblent donc indiquer qu'à ces stades précoces, et dans les conditions de culture susdites, l'hypothalamus n'exerce pas de contrôle important sur la fonction thyroïdienne de l'hypophyse embryonnaire.

3° Différenciation cytologique de l'hypophyse *in vitro*.

Dans le but de comparer l'apparition des cellules Mac Manus positives et des cellules acidophiles, *in vivo* et *in vitro*, un certain nombre de pièces ont été fixées au Helly, coupées à 3 μ , et colorées par la technique de Mac Manus, sans coloration nucléaire, ou par l'Azan. Nous avons ainsi observé 6 couples hypophyse-thyroïde explantés à 8 jours et cultivés pendant 4 jours (âge total 12 jours), 4 couples explantés à 7 jours et cultivés pendant 4 jours (âge total 11 jours), et 4 couples explantés à 6 jours et cultivés pendant 4 jours (âge total 10 jours). Nous avons comparé l'aspect cytologique de l'hypophyse à celui d'hypophyses normales d'embryons de 10, 11 et 12 jours, stades auxquels les cellules acidophiles et les cellules Mac Manus positives sont nettement différenciées. Pour toutes ces cultures, l'état de différenciation de la thyroïde accolée à l'hypophyse permet de vérifier que celle-ci a exercé son effet thyroïdienne. De façon générale, on constate que les hypophyses qui ont subi une partie de leur développement *in vitro* donnent une réaction Mac Manus presque négative; il nous a été impossible d'y localiser des cellules Mac Manus positives avec certitude. Le cytoplasme des cellules hypophysaires est peu abondant et prend une teinte rose très pâle, où l'on peut, peut-être, distinguer parfois quelques granulations, dont les dimensions sont à la limite de visibilité. Après coloration à l'Azan, les préparations sont très difficiles à interpréter; le volume cellulaire, déjà faible dans l'hypophyse normale, est très réduit ici. Il est difficile de décider si les granulations carminophiles observées représentent la chromatine des noyaux ou des granulations cytoplasmiques; on observe, de plus, de nombreuses granulations légèrement colorées en orange ou en rose. Il semble donc y avoir apparition de granulations peu colorables.

On conclura de ces observations que la différenciation cytologique de l'hypophyse explantée à des stades précoces est presque nulle *in vitro*, au moins après les techniques utilisées. Au contraire, la différenciation fonctionnelle thyroïdienne semble normale.

C. — DISCUSSION

Nos observations mettent en évidence, d'une part, la propriété d'auto-différenciation de la fonction thyroïdienne de l'hypophyse embryonnaire; d'autre part, l'absence d'un contrôle hypothalamique précoce de cette fonction. Nous discuterons ces deux conclusions.

1° *Autodifférenciation de la fonction thyroïdienne*. — Les faits que nous avons décrit permettent d'affirmer qu'il y a élaboration d'hormone thyroïdienne pendant les 4 jours de culture, quel que soit le stade d'explantation, et plus particulièrement pour les stades les plus jeunes. En effet, comme nous l'avons rappelé précédemment, le pouvoir thyroïdienne de l'hypophyse apparaît au cours du 7^e jour; les glandes explantées à 6 jours et à 5 jours sont donc probablement dépourvues d'hormone thyroïdienne en quantité décelable. On ne peut donc pas attribuer l'effet thyroïdienne observé après 4 jours de culture à une décharge d'hormone préexistante, mais bien à une élaboration *in vitro* d'hormone thyroïdienne, et peut-être même à une élaboration de novo, pour les glandes explantées à 5 jours. C'est en ce sens qu'il nous semble possible de conclure à l'existence d'une faculté d'autodifférenciation de la fonction thyroïdienne. Ce caractère oppose ainsi l'hypophyse à la thyroïde, dont la faculté d'autodifférenciation est très réduite lorsque l'explantation est très précoce. En d'autres termes, on peut dire que le déterminisme de la fonction thyroïdienne est beaucoup plus précoce que celui de la différenciation thyroïdienne. On peut supposer, en effet, qu'il existe un stade très précoce du développement en deçà duquel la fonction thyroïdienne n'est pas encore déterminée; nous n'avons pas étendu nos recherches dans ce sens. On remarquera que la différenciation cytologique de l'hypophyse ne marche pas de pair avec la différenciation fonctionnelle *in vitro*. SIPERSTEIN et GREER (1956) constatent que des implants hypophysaires intra-oculaires, provenant de souris de 1-2 jours, sont capables d'entretenir un certain taux de la fonction thyroïdienne chez la souris hypophysectomisée, mais sont dépourvus de cellules chromophiles. Il nous paraît intéressant de rapprocher ces deux ordres de faits.

2° *Contrôle hypothalamique*. — Les expériences que nous avons effectuées ne sont pas en faveur d'un contrôle hypothalamique précoce de la fonction thyroïdienne. Cette conclusion n'est valable que pour les tous premiers stades du fonctionnement hypophysaire et ne préjuge en rien des phénomènes qui peuvent intervenir dans la suite du développement. Dans l'hypothèse d'une relation entre la substance neurosécrétoire et le contrôle hypothalamique de l'hypophyse, il est intéressant de rappeler ici les données relatives à l'apparition de la substance Gomori positive dans l'hypothalamus de l'embryon de Poulet. Selon MOSIER (1955),

celle-ci apparaît dès le 6^e jour d'incubation. Pour WINGSTRAND (1951) et GRIGNON (1955), elle apparaît seulement au 14^e jour, simultanément dans les noyaux hypothalamiques, l'éminence médiane, la tige et la neurohypophyse. Nous-même, après coloration et observation d'hypothalamus d'embryons depuis 11 jours d'incubation jusqu'à l'éclosion, confirmons totalement les données de ces deux derniers auteurs. Ajoutons cependant que l'absence de neurosécrétat hypothalamique n'implique pas forcément l'absence d'un contrôle hypothalamique.

Il était intéressant de rechercher à quel stade l'hypothalamus commence à exercer un contrôle sur le fonctionnement hypophysaire. Nous avons tenté d'élucider cette question et réalisé l'expérience suivante. On explante *in vivo* l'hypothalamus d'embryons âgés, ou de jeunes Poussins; on place à l'emplacement de la tige une hypophyse jeune, d'embryon de 8 jours et, à son contact, une thyroïde du même embryon. Par des modifications importantes dans la quantité de colloïde élaborée par la thyroïde en 48 heures, on pouvait espérer mettre en évidence une influence hypothalamique, frénatrice ou stimulante. Ces expériences ont échoué pour des raisons que nous rappellerons très brièvement ici (voir TIXIER-VIDAL, 1957 a). Nous avons obtenu dans tous les cas (13 cas) une inhibition totale de la formation de colloïde dans la thyroïde; mais nous avons pu constater qu'il s'agit là d'un effet non endocrinien, obtenu également quand on remplace l'hypothalamus par des fragments de rate ou de tissu nerveux. L'adjonction de muscle cardiaque au contact de la thyroïde atténue, mais partiellement, cet effet inhibiteur. Ce phénomène, difficile à interpréter, rend impossible la poursuite d'une telle recherche avec cette méthode expérimentale.

3. — CONCLUSIONS

Au cours de ce chapitre, nous avons montré que la thyroïde possède un pouvoir partiel d'autodifférenciation, d'autant plus réduit que l'explication est plus précoce. La détermination de la différenciation thyroïdienne est donc relativement tardive et progressive. L'hypophyse est indispensable à la croissance des follicules et de la quantité de colloïde. La fonction thyrotrope contrôle précocement la différenciation thyroïdienne, mais l'élaboration de colloïde est une propriété intrinsèque de la thyroïde, dans laquelle les facteurs trophiques banaux jouent un rôle important.

La fonction thyrotrope de l'hypophyse est capable d'autodifférenciation; sa détermination est donc plus précoce que celle de la thyroïde. L'hypothalamus semble n'exercer aucun contrôle important sur la fonction thyrotrope, au cours des premières étapes de son fonctionnement.

Dans l'ensemble, après avoir mis en évidence, au cours du premier

chapitre, la sensibilité de la thyroïde embryonnaire à l'hormone thyroïdienne et l'existence du pouvoir thyroïdienne de l'hypophyse embryonnaire, nous venons de montrer qu'il existe, au cours du développement, un lien de dépendance étroit de la thyroïde vis-à-vis de l'hypophyse.

Il est nécessaire d'envisager maintenant les mécanismes qui régulent l'activité sécrétoire de ces deux glandes au cours de la vie embryonnaire. On connaît bien, au cours de la vie postnatale, la faculté d'auto-régulation de la fonction thyroïdienne; COURRIER, dès 1928, introduit, à propos de cette glande, la notion fondamentale d'équilibre glandulo-humoral. « Il semble y avoir une relation entre la quantité d'hormone qui circule dans le milieu intérieur et l'activité glandulaire; c'est une sorte d'équilibre glandulo-humoral. » Les nombreux travaux effectués par la suite permettent de penser que cette régulation se fait par l'intermédiaire de l'hypophyse, peut-être même du complexe hypothalamo-hypophysaire; le taux de la thyroxine dans le milieu circulant règle le taux d'excrétion de l'hormone thyroïdienne qui, à son tour, agit sur le fonctionnement thyroïdien. A priori, l'existence d'un tel mécanisme régulateur n'est pas évidente chez l'embryon. Cette étude fera l'objet du chapitre suivant.

V. — VARIATIONS CONCOMITANTES DE L'HISTOGENÈSE THYROÏDIENNE ET DE L'HISTOGENÈSE HYPOPHYSIAIRE DANS CERTAINES CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

Une des techniques expérimentales classiques pour aborder l'étude histophysiologique de l'équilibre hypophyso-thyroïdien consiste à faire varier le taux des hormones thyroïdiennes circulantes et à observer les effets de cette intervention sur l'aspect histologique de la thyroïde et de l'hypophyse. Ces résultats sont désormais classiques chez l'adulte. La déficience en hormone thyroïdienne est réalisée soit par thyroïdectomie subtotale ou totale, soit par introduction d'antithyroïdien; on sait en effet que ces substances réalisent une véritable « thyroïdectomie chimique » en empêchant les synthèses iodées au niveau de la thyroïde, la prise d'iode par la glande n'étant pas modifiée (JOLIOT, BOVET, COURRIER, HOREAU et coll., 1945). L'expérience inverse consiste en injections de thyroxine exogène. Dans le premier cas, on observe, au niveau de l'hypophyse, une hypertrophie et une vacuolisation des cellules basophiles, accompagnée d'une disparition des cellules acidophiles; ces réactions cytologiques correspondent à une hypersécrétion d'hormone thyroïdienne, se traduisant par l'hyperplasie et l'hypertrophie thyroïdienne dans le cas de thyroïdectomie partielle ou chimique. L'excès de thyroxine

entraîne une disparition, plus ou moins totale, des cellules basophiles à hormone thyroïdienne (PURVES et GRIESBACH, 1951), et une diminution de la teneur en hormone thyroïdienne (PURVES et GRIESBACH, 1946); la thyroxine marquée, 2 heures après avoir été injectée, est déjà en partie fixée par les cellules hypophysaires; elle se concentre ensuite dans la post-hypophyse chez le Lapin (COURRIER et coll., 1949, 1951). La thyroïde est mise au repos par l'administration prolongée de thyroïde fraîche (COURRIER, 1922); un traitement prolongé par la thyroxine empêche la pénétration du radio-iodé dans la thyroïde (JOLIOT, COURRIER et coll., 1945); une seule injection de thyroxine entraîne très rapidement un blocage de l'excrétion iodée par la glande (BROWN-GRANT, 1957). Tous ces faits ont été établis chez les Mammifères, où les travaux s'orientent maintenant vers la mise en évidence d'un contrôle hypothalamique de l'hypophyse dans ce mécanisme de régulation. Un certain nombre de travaux démontrent l'intervention de l'hypothalamus dans les mécanismes aboutissant à la réaction morphologique de la thyroïde aux antithyroïdiens (GREER, 1951, 1952; SCOW et GREER, 1955; BOGDANOV et HALMI, 1953). Par contre, selon plusieurs auteurs, la thyroxine agirait directement sur l'hypophyse antérieure (von EULER et HOLMGREN, 1956; SCOW et GREER, 1955; HARRIS, 1955).

Chez les Oiseaux, l'essentiel des résultats relatifs à l'existence de l'équilibre hypophyso-thyroïdien a été confirmé; cependant, les travaux sont beaucoup moins nombreux, surtout relativement à la cytologie hypophysaire: effets de la thyroïdectomie ou de l'injection d'antithyroïdiens (PAYNE, 1944, LEGAIT et LEGAIT, 1956). Enfin, le problème de l'intervention de l'hypothalamus dans le mécanisme régulateur est encore peu abordé; selon LEGAIT et LEGAIT (1956, 1957), la thyroxine provoque chez la Poule une diminution du neurosécrétat hypothalamique; très récemment, ASSENMACHER (1958) constate que le propylthiouracil ne provoque plus l'hypertrophie thyroïdienne chez le Canard porteur d'une section du tractus vasculaire porto-tubéral.

Partant de ces données relatives à la vie postnatale, nous avons entrepris une étude du même type chez l'embryon de Poulet. Nous avons recherché, au niveau de la thyroïde et de l'hypophyse, l'influence exercée par un antithyroïdien, provoquant une chute du taux des hormones thyroïdiennes, et l'influence d'un excès de thyroxine exogène. Ces substances ont été introduites au 7^e jour de la vie embryonnaire, c'est-à-dire au moment où l'hypophyse entre en jeu et où la thyroïde n'effectue encore aucune synthèse organique iodée. Elles ont été injectées dans le sac vitellin, où l'on peut admettre que leur résorption est progressive au cours du développement embryonnaire; l'injection est renouvelée en cours d'incubation, pour pallier un épuisement éventuel de la dose donnée au 7^e jour. Les détails de la technique ont été décrits précédemment.

1. — ACTION DE LA THIOURÉE

A. — DONNÉES ANTÉRIEURES

Nous avons déjà rapidement décrit les résultats obtenus par ADAMS et BULL (1949) qui injectent 2 mg de thiourée ou 0,5 à 1 mg de thiouracil aux stades suivants du développement : 8^e, 14^e et 18^e jours. Ces auteurs constatent une hypertrophie thyroïdienne, nette à partir du 14^e jour, et qui peut atteindre des proportions considérables à la fin de l'incubation. Cette hypertrophie est accompagnée d'hypersécrétion et d'hyperplasie, avec augmentation de la hauteur de l'épithélium, vacuolisation et raréfaction de la colloïde. Les antithyroïdiens ont donc sur la thyroïde embryonnaire, en fin d'incubation, un effet classique; cette réaction implique l'intervention de l'hypophyse embryonnaire qui réagirait ainsi à une chute du taux des hormones thyroïdiennes par une hypersécrétion d'hormone thyroïdienne. Par contre, avant le 14^e jour, les antithyroïdiens retarderaient la différenciation thyroïdienne. BONETTI (1954) constate également que des doses fortes de méthylthiouracil provoquent, en fin d'incubation, une hypertrophie thyroïdienne précédée d'un retard de la différenciation.

Dans le but de préciser l'influence de la thiourée sur la différenciation thyroïdienne, d'une part, et, d'autre part, de démontrer l'intervention hypophysaire dans cet exemple de régulation, nous avons repris cette expérience.

B. — RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

La thiourée est injectée au 7^e jour de l'incubation, à raison de 2,5 mg par œuf. L'injection est renouvelée au 15^e jour. Au total, 320 embryons de race Bresse noire ont été utilisés pour ces expériences, 180 ont été injectés, 140 ont servi de témoins.

1^o *Histogenèse thyroïdienne.*

a) *Observations.* — Nos observations relatives à la croissance pondérale et à l'aspect histologique de la thyroïde à partir de 15 jours d'incubation confirment totalement celles de ADAMS et BULL; le tableau suivant donne la valeur moyenne du poids thyroïdien chez les témoins et les traités.

Outre cette augmentation du poids, la hauteur de l'épithélium est fortement accrue, la colloïde moins abondante, et les mitoses nombreuses. Tous ces traits ont été décrits déjà par ADAMS et BULL et nous n'insisterons pas davantage.

Nous développerons plus longuement les faits relatifs à l'évolution de la thyroïde entre 10 et 15 jours d'incubation, au sujet de laquelle nos observations et nos interprétations ne concordent pas avec celles des auteurs précédents. Nous avons utilisé pour cette étude, outre les techniques d'histologie classique, les méthodes cytologiques de mise en évi-

TABLEAU XV

POIDS THYROÏDIEN CHEZ L'EMBRYON TRAITÉ A LA THIOURÉE
ET CHEZ L'EMBRYON NORMAL

Poids thyroïdien	Témoins	Nombre de cas	Traités : 1 injection à 8 jours	Nombre de cas	Traités : 2 injections (8 et 15 jours)	Nombre de cas
15 jours.	2,8	2	4,8	5		
17 jours.	5	12	11,3	5		
19 jours.	6	14	15	11	14,4	3
21 jours.	5,6	20	11,8	8	13,1	4
23 jours(1)	4,5	18	12,3	7	14,3	5

(1) On sait que l'éclosion est retardée chez les embryons traités à la thiourée.

dence des gouttelettes de colloïde intra-cellulaires et du chondriome.

Les premières modifications nettes de la thyroïde des embryons traités sont visibles à 10 jours d'incubation. A ce stade, la thyroïde des embryons témoins contient des gouttes de colloïde assez nombreuses. Chez les traités incubés simultanément, ces gouttes sont nettement plus denses. Afin d'évaluer cette différence, nous avons effectué les mesures suivantes; pour chaque animal, on repère la section médiane de chaque lobe thyroïdien; on compte le nombre de gouttes présentes dans une section et on évalue la surface de cette section, en $1/10 \text{ mm}^2$, par planimétrie; le quotient de ces 2 grandeurs donne la densité des gouttes de colloïde par $1/10 \text{ mm}^2$ de section médiane thyroïdienne. Le tableau suivant résume les résultats.

TABLEAU XVI

DENSITÉ DES GOUTTES DE COLLOÏDE PAR $1/10 \text{ mm}^2$
DANS UNE SECTION MÉDIANE DE LA THYROÏDE DE L'EMBRYON DE 10 JOURS
CHEZ LES TÉMOINS ET LES ANIMAUX TRAITÉS A LA THIOURÉE

	Valeurs individuelles (6 cas)						Moyenne
Témoins	123	144	174	153	137	113	140
Traités	173	204	209	209	219	272	214

L'augmentation représente environ 50 % de la densité de la colloïde chez les témoins.

Les faits sont inversés dès le 11^e jour, où la colloïde est beaucoup moins abondante que chez les témoins. Cette raréfaction de la colloïde s'accor-

pagne d'une hypertrophie cellulaire très nette (voir fig. 23), avec migration des noyaux vers l'extérieur des cordons cellulaires, les cellules s'alignant en 2 rangées. Le cytoplasme cellulaire, situé vers l'intérieur des cordons, est riche en gouttelettes de colloïde intra-cellulaires, bien visibles à 12, 13 et 15 jours, où elles sont plus abondantes, mais plus fines que chez les témoins; il est également pourvu d'un chondriome plus dense que chez les témoins. On peut donc dire que, dès le 11^e jour, les cellules thyroïdiennes présentent toutes les caractéristiques d'une sti-

Témoin.

Traité.

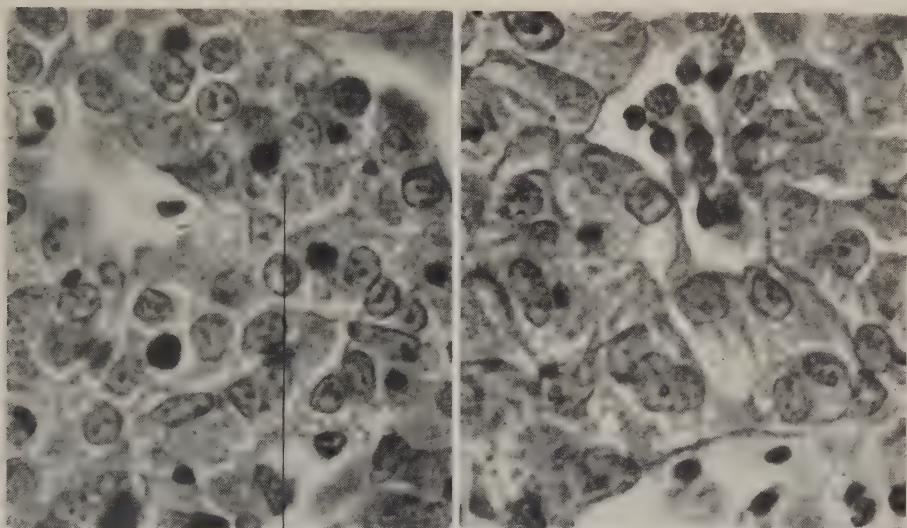
*g. i. c.*

FIG. 23. — Thyroïdes d'embryons de 11 jours, témoin et traité à la thiourée. (Carnoy. Mac Manus, $\times 1\,200$.) *g. i. c.*, gouttelettes de colloïde intra-cellulaire.

mulation thyroïdienne; à ces stades précoces, cette activation se superpose à l'organisation en follicules, et on observe en réalité la résultante de deux processus. La formation des follicules se traduit par une fragmentation des cordons qui donne directement naissance à des follicules aplatis, ne présentant au centre qu'une mince ligne de colloïde (voir fig. 24). A 15 jours, certains follicules commencent à s'arrondir; leur diamètre est doublé par rapport à ceux des thyroïdes témoins et la hauteur des cellules triplée (voir fig. 25). Si on ne renouvelle pas l'injection, les follicules géants remplis de colloïde se multiplient, en même temps que la hauteur de l'épithélium diminue. Si on renouvelle l'injection de thiourée, on peut éviter en partie cette diminution de la hauteur épithéliale et cette augmentation de la colloïde intra-folliculaire, et maintenir ainsi l'aspect parenchymateux de la glande.

Témoin.

Traité.

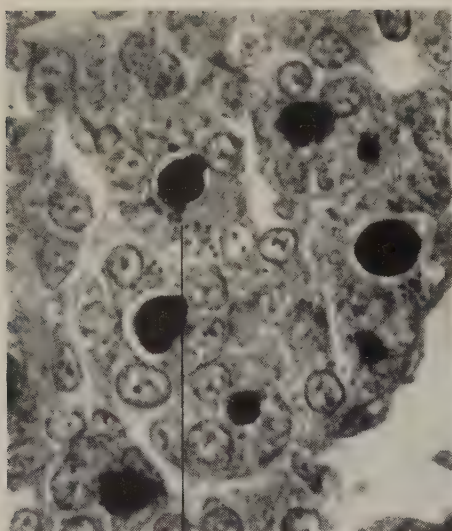
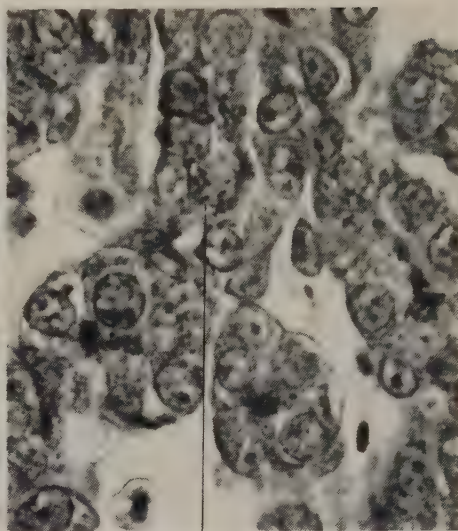
*g. i. c.**g. i. c.*

FIG. 24. — Thyroïdes d'embryons de 13 jours, témoin et traité à la thiourée. (Carnoy, Mac Manus, $\times 1\,200$.)

Témoin.

Traité.

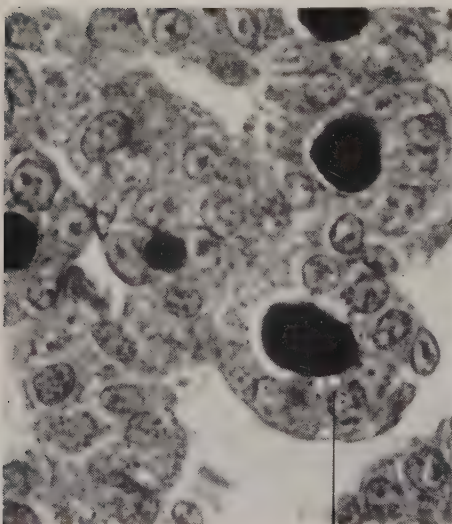
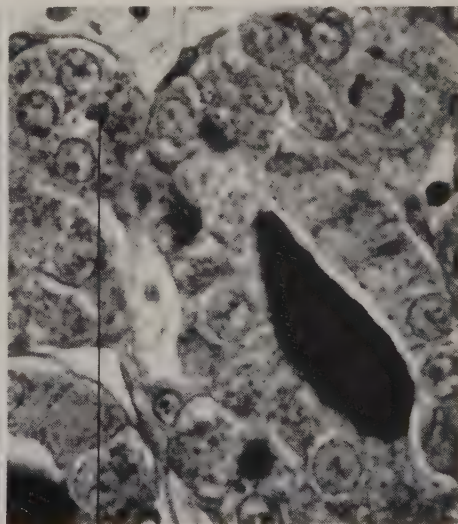
*g. i. c.**g. i. c.*

FIG. 25. — Thyroïdes d'embryons de 15 jours, témoin et traité à la thiourée. (Carnoy, Mac Manus, $\times 1\,200$.)

On peut résumer ainsi les changements provoqués dans la thyroïde embryonnaire par le traitement à la thiourée. Dans un premier temps très bref, la formation de colloïde est stimulée. Ensuite, on assiste à une résorption intense de colloïde avec activation très nette du fonctionnement cellulaire; en même temps a lieu l'organisation en follicules. Dans un dernier temps, à partir de 15 jours, commence une phase d'accumulation intra-folliculaire de colloïde que l'on peut atténuer en renouvelant l'injection de thiourée.

b) *Interprétation et discussion.* — Ces faits s'interprètent de façon cohérente si l'on admet que, dès 9-10 jours, l'hypophyse de l'embryon traité excrète un excès d'hormone thyroïdienne. En effet, nous avons déjà montré précédemment que la première manifestation d'un effet thyroïdienne sur la thyroïde indifférenciée est l'apparition de colloïde abondante; c'est ce que nous observons ici chez l'embryon de 10 jours. Ensuite le taux de l'hormone thyroïdienne s'élève de telle sorte que la résorption de colloïde est aussi intense que l'élaboration, d'où une thyroïde très pauvre en colloïde. Cependant, il ne nous semble pas exact de parler d'un retard de la différenciation pendant cette période; nous avons montré, en effet, qu'il existe à ces stades de véritables follicules dépourvus de colloïde de réserve, mais riches en gouttelettes intra-cellulaires de colloïde (voir fig. 24). A partir de 15 jours, le taux relatif de l'hormone thyroïdienne diminue et l'activité élaboratrice de colloïde l'emporte sur l'activité de résorption : ceci se traduit par l'apparition de colloïde de réserve au sein de follicules géants (voir fig. 25). Ce dernier phénomène est bien connu chez les animaux dont on vient de cesser le traitement aux antithyroïdiens, et où l'on assiste à un remplissage par la colloïde des follicules dilatés (PONSE, 1951). Chez l'embryon, ce fait peut s'interpréter par un épuisement de la dose initiale de thiourée; en effet, une nouvelle injection l'atténue en partie.

L'ensemble de cette interprétation implique que, dès 9-10 jours, l'hypophyse réagisse à la présence de la thiourée. Or, selon l'interprétation classique, la réaction thyroïdienne aux antithyroïdiens est secondaire et succède à une carence en hormone iodée thyroïdienne. Chez l'embryon, les études biochimiques ont montré l'existence de composés organiques iodés dans la thyroïde de l'embryon de 8-10 jours. Nous sommes donc amenée à l'hypothèse suivante : l'hypophyse serait sensible dès 10 jours à une absence d'hormone thyroïdienne dans l'organisme. Nous décrirons maintenant l'histogenèse hypophysaire chez les embryons traités.

2° Histogenèse hypophysaire.

a) *Observations.* — Nous envisagerons successivement les modifications affectant le volume hypophysaire, les cellules acidophiles et les cellules Mac Manus positives.

Volume hypophysaire. — La variation du volume hypophysaire est appréciée par l'évolution de la surface moyenne d'une coupe sagittale médiane, selon une méthode déjà décrite. La courbe (fig. 26) donne l'allure du phénomène. On constate qu'il n'y a pas d'hypertrophie hypophysaire importante. Le volume hypophysaire est plus faible chez les embryons traités ayant subi une injection, mais on sait que le traitement à la thiourée ralentit nettement la croissance pondérale des embryons (VIDAL, 1952). Par contre, le volume hypophysaire est plus important chez les animaux ayant subi 2 injections, et chez lesquels le ralentissement de la croissance est encore plus marqué; il y a peut-être dans ce cas une légère hypertrophie de la glande.

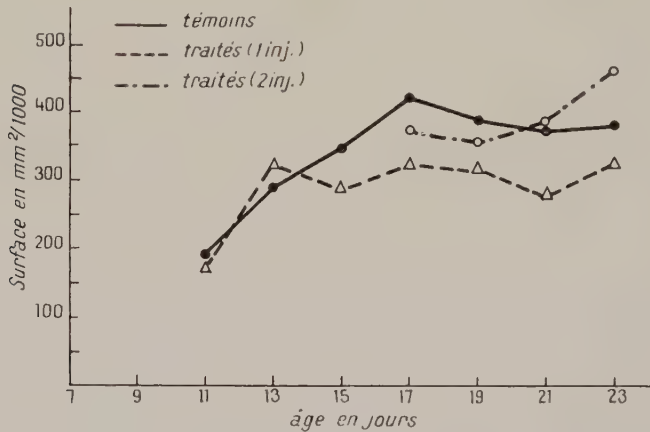


FIG. 26. — Evolution de la surface moyenne des coupes sagittales médianes de l'hypophyse chez l'embryon normal et chez l'embryon traité à la thiourée, après une ou deux injections.

Les cellules acidophiles. — On constate que les cellules acidophiles céphaliques ne sont pas modifiées par le traitement, ni dans leur aspect cytologique, ni dans leur nombre. Les cellules acidophiles caudales, qui apparaissent normalement vers 18 jours d'incubation, sont très peu abondantes chez les embryons traités et même absentes chez ceux qui ont subi une seconde injection.

Les cellules Mac Manus positives. — Les cellules Mac Manus positives localisées dans le lobe céphalique sont affectées dans leur nombre et leur aspect cytologique.

Selon la méthode déjà utilisée pour les hypophyses d'embryons normaux, nous avons effectué des comptages de cellules Mac Manus positives chez les traités. Le tableau XVII et la courbe (fig. 27) donnent les résultats et rappellent les valeurs moyennes observées chez les témoins.

TABLEAU XVII

EVOLUTION NUMÉRIQUE DES CELLULES MAC MANUS POSITIVES
DE LA COUPE SAGITTALE MÉDIANE DE L'HYPOPHYSE
CHEZ L'EMBRYON TRAITÉ A LA THIOURÉE

Age	Valeur moyenne témoin	Traités (1 injection)		Traités (2 injections)	
		Valeurs individuelles	Moyenne	Valeurs individuelles	Moyenne
11 jours.	29	22, 17.	20		
13 »	207	211, 202.	207		
15 »	397	395, 454, 489, 505.	460		
17 »	363	644, 645.	644	628, 599.	618
19 »	262	506, 649, 668.	607	840, 869, 1280, 1320.	1077
21 »	378	679, 859, 981.	839	1134, 1648.	1391
23 »	378	786, 794, 998.	859	1314, 1436, 1936.	1482

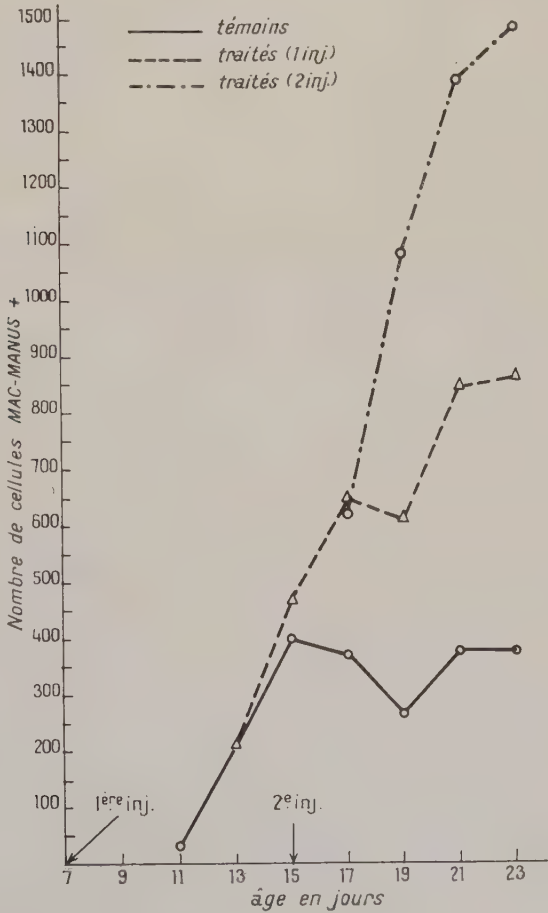


FIG. 27.

Evolution du nombre des
cellules Mac Manus po-
sitives de l'hypophyse
chez l'embryon normal
et chez l'embryon traité
à la thiourée, après une
ou deux injections.

On constate que les modifications affectant le nombre des cellules Mac Manus positives sont décelables seulement à partir du 15^e jour. Auparavant, il n'existe pas de différence histologique entre les hypophyses des témoins et des traités. A la suite d'une seconde injection pratiquée à 15 jours, on observe un nouvel accroissement, très important à partir de 19 jours. L'examen de la courbe montre que le traitement à la thiourée est capable de maintenir la croissance du nombre des cellules Mac Manus positives au rythme qu'elle possède chez l'embryon normal entre 11 et 15 jours.

Des modifications cytologiques importantes accompagnent ces variations numériques. Elles sont très nettes chez l'embryon soumis à 2 injec-

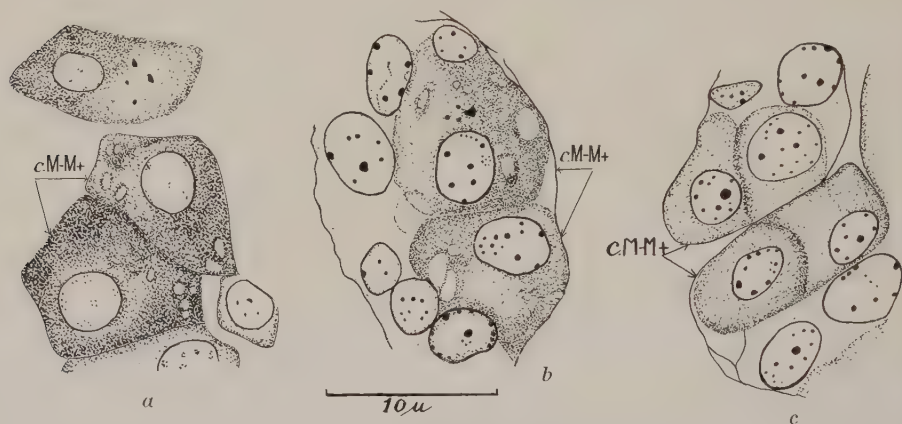


FIG. 28. — Quelques aspects des cellules Mac Manus positives du lobe céphalique de l'hypophyse chez l'embryon de 21 jours soumis à 2 injections de thiourée à 7 et à 15 jours.

a et *b* : cellules de la zone latéro-ventrale; *c* : cellules de la zone dorsale. (Mac Manus, hémalum, dessins à la chambre claire.)

tions et en fin d'incubation, à 19, 21 et 23 jours, stades où l'accroissement numérique est maximum. Elles portent uniquement sur les cellules de la zone latéro-ventrale du lobe céphalique, qui sont nettement hypertrophiées et vacuolisées; certaines d'entre elles acquièrent une forme polyédrique, avec un cytoplasme très riche en substance Mac Manus positive et un noyau pauvre en chromatine; enfin, on peut observer quelques plasmodes dont le cytoplasme est riche en granulations Mac Manus positives (voir fig. 28). Les cellules de la zone dorsale du lobe céphalique sont affectées dans leur nombre, mais non dans leur aspect cytologique. L'ensemble de ces faits traduit une hyperactivité sécrétoire des cellules Mac Manus positives de l'hypophyse embryonnaire, déclenchée par le traitement à la thiourée.

b) *Discussion.* — Les faits que nous venons de décrire permettent d'affirmer, d'une part, que l'hypophyse réagit à l'introduction d'un antithyroïdien par des modifications de son activité sécrétoire, et, d'autre part, que ces modifications intéressent les seules cellules Mac Manus positives. On peut donc en conclure que les cellules Mac Manus positives sont le seul lieu d'élaboration de l'hormone thyroïdienne. Nos observations suggèrent en outre quelques remarques relatives, d'une part, aux cellules Mac Manus positives, et, d'autre part, aux cellules acidophiles.

On constate que les modifications cytologiques affectent surtout les cellules Mac Manus positives, et, d'autre part, aux cellules acidophiles. Il semble y avoir là un argument en faveur d'une localisation, dans cette zone, des cellules à hormone thyroïdienne. Cette conclusion va à l'encontre de l'hypothèse de GRIGNON, déjà citée ici; selon cet auteur, cette zone serait surtout riche en cellules à hormones gonadotropes. LEGAIT et LEGAIT (1956) constatent, chez la Poule, que les antithyroïdiens, ou la thyroïdectomie, provoquent des modifications des cellules β (dites à thyroïdienne), mais altèrent aussi, dans une certaine mesure, les cellules δ du lobe caudal (dites à gonadotropes). Corrélativement, on observe à la suite de ces interventions, chez la Poule et le Coq, une atrophie génitale (DOMM et BLIVAIS, 1948; LEGAIT et LEGAIT, 1956). Chez l'embryon de Poulet, nous n'avons observé aucune anomalie du tractus génital à la suite du traitement aux antithyroïdiens; l'examen histologique des gonades des deux sexes n'a révélé aucune modification importante. On peut donc considérer que, chez l'embryon, les altérations cytologiques affectant les cellules Mac Manus positives concernent uniquement les cellules à hormone thyroïdienne.

On remarque que les altérations histologiques visibles au niveau de l'hypophyse sont beaucoup plus tardives que celles qui affectent la thyroïde. Cependant, ceci n'implique pas que l'intervention hypophysaire soit aussi tardive. En effet, PURVES et GRIESBACH (1951) signalent, chez le Rat, que les réactions caractéristiques des cellules Mac Manus positives à hormone thyroïdienne interviennent plusieurs mois après la thyroïdectomie, et plus d'un an après le début du traitement aux antithyroïdiens.

L'absence d'altération des cellules acidophiles céphaliques contraste vivement avec l'intense dégranulation de ces cellules chez les Poules et les Coqs soumis à l'action prolongée des antithyroïdiens (DOMM et MINTZ, 1948). La signification histophysiologique de ces cellules est encore mal connue; on les considère parfois comme le lieu d'élaboration de l'hormone corticotrope, sans qu'il en existe de preuves expérimentales sérieuses chez les Oiseaux. Il nous paraît utile de signaler à ce sujet que le thiouracil provoque une hypertrophie surrénalienne chez le Coquelet (MORRIS, 1953). Le traitement à la thiourée de l'embryon provoque, en fin d'incubation et pour des doses fortes, une atrophie corticale et une

hypertrophie médullaire (KINGSBURY, ENNERY et ADAMS, 1955); nous avons observé le même fait et constaté, en outre, une hypertrophie pondérale relative des surrénales chez l'embryon traité à partir de 21 jours d'incubation. Il est possible que ce phénomène ne soit pas encore assez intense pour entraîner une altération des cellules acidophiles céphaliques. Par ailleurs, rappelons que MOSZKOWSKA (1949) a mis en évidence la présence d'hormone corticotrope dans l'hypophyse de l'embryon de 17 jours.

Enfin, l'agénésie quasi totale des cellules acidophiles caudales pose un problème nouveau. On sait que ces cellules, considérées en général comme le lieu d'élaboration de l'hormone somatotrope, sont absentes chez les Poules naines (PAYNE, 1946). On sait aussi qu'il existe, au moins chez les Mammifères, un lien entre la fonction somatotrope et la fonction thyroïdienne. La déficience du taux des hormones thyroïdiennes est-elle responsable ici de l'agénésie des cellules acidophiles caudales ?

C. — CONCLUSIONS

De l'influence exercée par la thiourée sur l'histogenèse thyroïdienne et hypophysaire on peut tirer un certain nombre de conclusions.

La réaction thyroïdienne est très précoce; elle intervient dès 10 jours et, dès cette date, apparaît comme le résultat d'une activation thyroïdienne résultant vraisemblablement d'un déficit d'hormone thyroïdienne. La réaction morphologique observée au niveau de l'hypophyse confirme cette hypothèse et permet de localiser les cellules à hormone thyroïdienne qui, de même que chez l'adulte, sont Mac Manus positives. Cependant, elle intervient plusieurs jours après l'apparition des signes d'hyperactivité thyroïdienne. Il y a là, probablement, un temps de latence nécessaire au phénomène morphologique.

Enfin, nos observations permettent de penser que si l'équilibre thyro-hypophysaire existe déjà au cours de la vie embryonnaire, cet équilibre n'est pas encore lié aux corrélations hypophyso-surrénaliennes et hypophyso-génitales, comme il semble l'être au cours de la vie postnatale.

2. — ACTION DE LA THYROXINE

A. — DONNÉES ANTÉRIEURES

Nous avons déjà signalé que, parmi tous les auteurs qui ont soumis l'embryon de Poulet à l'influence de la thyroxine, la plupart ont limité leurs observations à la thyroïde des poussins nouveau-nés. Certains (Mac CARTNEY et SCHAFFNER, 1948; BOOKER et STURKIE, 1949) constatent que celles-ci sont de poids inférieur à celles des témoins; d'autres aboutissent à un résultat inverse (ROMIJN, FUNG et LOKHORST, 1952); GUÉLIN-SCHRÉDINAT (1934) observe que la structure histo-

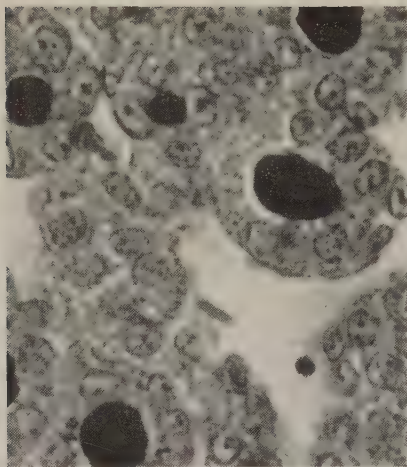
logique des thyroïdes est peu différente de celle des poussins témoins. A part nos observations personnelles (VIDAL, 1953), seul le travail de BONETTI (1954) fournit des données sur l'histogenèse de la thyroïde chez l'embryon soumis à des injections, non pas de thyroxine, mais d'extraits thyroïdiens (« lisati di tiroide »). Cet auteur observe une apparition plus précoce de colloïde, avec accélération de la différenciation et augmentation de la quantité de colloïde par rapport aux témoins, le volume cellulaire étant réduit.

B. — RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

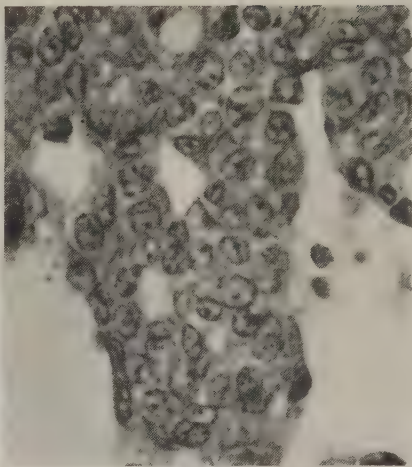
Nous avons utilisé les doses suivantes : 5 γ de thyroxine sont introduits, au 7^e jour d'incubation, dans le sac vitellin; l'injection est renouvelée à 14 jours, et parfois aussi à 17 jours. Au total, 239 embryons ont été traités : 150 ont survécu au traitement et ont été comparés à 125 témoins. Ces embryons étaient de race Sussex dans la majorité des cas; un petit nombre de couvées portaient sur des œufs de race Rhode Island et Plymouth. Nous décrirons successivement l'influence du traitement sur l'histogenèse thyroïdienne et sur l'histogenèse hypophysaire.

1° Histogenèse thyroïdienne.

a) *Observations.* — A 10 jours et à 11 jours, l'aspect de la thyroïde diffère peu chez les traités et chez les témoins. La colloïde apparaît simultanément, et en quantité à peu près comparable. On note cependant une réduction du volume cytoplasmique chez les embryons traités dès 11 jours. Au cours des jours suivants, la différenciation thyroïdienne est stoppée chez les embryons traités : colloïde absente, ou réduite à quelques gouttes, absence de follicules, persistance de la structure en cordons où la densité nucléaire est très importante (voir fig. 29). A partir de 17 jours, certaines cellules tendent à former des follicules souvent vides de colloïde chromophile; la quantité de colloïde commence à croître, avec des degrés variables suivant les individus, mais elle est encore bien inférieure à la quantité de colloïde présente chez les témoins. Au cours des trois derniers jours de l'incubation (l'éclosion est avancée de 24 heures), la différenciation thyroïdienne va rattraper son retard et rejoindre un état voisin de la normale (voir fig. 30); la quantité de colloïde augmente; de nouveaux follicules apparaissent dont la taille croît; en outre, le volume cytoplasmique augmente et les gouttelettes de colloïde intra-cellulaire, totalement absentes jusqu'ici, font leur apparition. A l'éclosion, les thyroïdes des embryons traités diffèrent des thyroïdes témoins par la taille plus faible des follicules et la hauteur plus élevée de l'épithélium; elle ont ainsi l'aspect paradoxal de thyroïdes plus actives, mais leur poids est bien inférieur à celui des thyroïdes témoins, comme le montre le tableau XVIII.

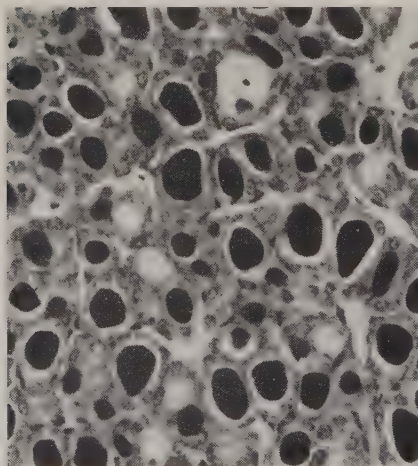


Témoin.

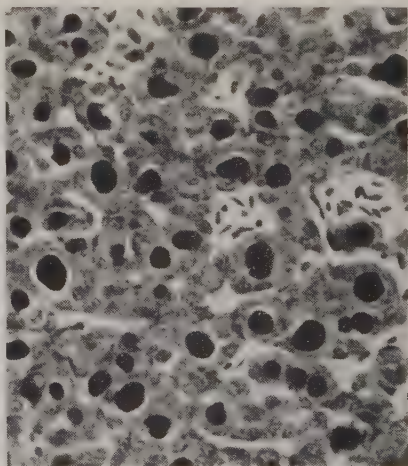


Traité.

FIG. 29. — Thyroïde d'embryon de 15 jours, normal, ou soumis à une injection de 5 γ de thyroxine à 7 jours. (Carnoy, Mac Manus, $\times 1200$.) On note chez le traité l'absence de colloïde, l'extrême réduction du volume cytoplasmique.



Témoin.



Traité.

FIG. 30. — Thyroïde d'embryon de 19 jours, normal, ou soumis à 3 injections de thyroxine. (Bouin Hollande, Mac Manus, hémalun, $\times 640$.)

TABLEAU XVIII

POIDS DES THYROÏDES DES EMBRYONS TÉMOINS OU TRAITÉS A LA THYROXINE
(3 injections, de 5 γ , à 7 jours, 14 jours et 17 jours).

Age	Témoins		Traités		Différence
	Nombre de cas	Poids en mg	Nombre de cas	Poids en mg	
19 jours.	5	2,8	5	5,5	2,7
21 jours.	5	2,6	6	6,9	4,3

b) *Discussion.* — Dans l'ensemble, on constate, après injection de thyroxine à l'embryon, les faits suivants. La date d'apparition de la colloïde n'est pas modifiée. La différenciation thyroïdienne est stoppée jusqu'à 17 jours environ. De 17 à 20 jours, la glande subit une différenciation rapide et, à l'éclosion, elle ne diffère de la thyroïde normale que par une moindre richesse en colloïde et un poids plus faible.

Ces faits diffèrent beaucoup de ceux qui sont rapportés par BONETTI. Les différences sont peut-être liées aux doses employées, mais il est très difficile de comparer l'extrait utilisé par cet auteur aux solutions que nous avons utilisées. Nos données relatives au poids thyroïdien à l'éclosion sont en accord avec celles de Mac CARTNEY et SCHAFFNER et celles de BOOKER et STURKIE qui injectent respectivement une dose unique de 6 γ et de 1 γ . Par contre, elles sont inverses des résultats de ROMJN, FUNG, et LORKHORST qui utilisent des doses variant de 0,1 γ à 0,013 γ . Il est possible que l'emploi de doses plus faibles explique cette divergence de résultats. Nous nous sommes volontairement placée dans les conditions d'un excès de thyroxine.

L'interprétation des faits que nous observons pose un certain nombre de problèmes.

D'une part, l'inhibition de la différenciation thyroïdienne entre 11 et 17 jours se situe aisément dans l'hypothèse d'un blocage de l'excrétion d'hormone thyroïdienne par l'hypophyse embryonnaire, sous l'action de la thyroxine injectée; ce blocage n'interviendrait pas avant 10-11 jours, puisque l'apparition de la colloïde thyroïdienne se fait presque normalement. Mais, par contre, cette même hypothèse ne permet pas d'interpréter la différenciation accélérée de la thyroïde au cours des trois derniers jours de l'incubation. On peut envisager plusieurs explications possibles pour ce phénomène. En premier lieu, on peut invoquer un épuisement de la dose de thyroxine injectée; on objectera à ceci que l'évolution de la thyroïde en fin d'incubation est la même, après 1 dose unique de 5 γ ou après 3 injections représentant au total 15 γ ; compte tenu des doses employées chez les Mammifères pour ce type d'expé-

rience, les doses que nous employons sont d'ailleurs relativement élevées. En second lieu, on peut considérer ce phénomène comme une manifestation de la capacité d'autodifférenciation de la thyroïde; cependant, cette capacité n'atteint jamais une telle ampleur, aussi bien dans le cas de culture sur milieu an hormonal que chez les embryons hypophysectomisés par Fugo. En dernier lieu, on peut invoquer un changement dans l'activité sécrétoire de l'hypophyse embryonnaire à partir de 17 jours d'incubation. Avant de discuter cette dernière possibilité, il est indispensable d'étudier l'histogenèse hypophysaire chez les embryons traités.

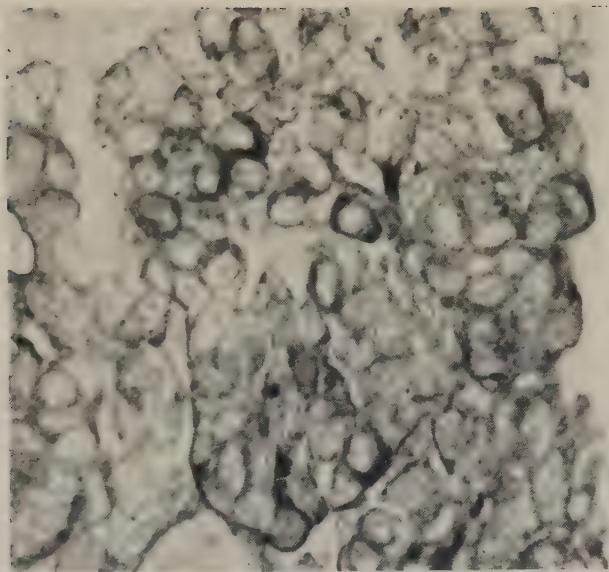
2° Histogenèse hypophysaire.

a) *Observations.* — Nous étudierons successivement les faits morphologiques, puis le contenu en hormone thyroïdienne des hypophyses.

Les faits morphologiques. — De même qu'après le traitement à la thiourée, les cellules acidophiles céphaliques ne sont pas modifiées par le traitement à la thyroxine, ni dans leur nombre, ni dans leur aspect. Les cellules acidophiles caudales apparaissent en même temps que chez les témoins et sont au moins aussi nombreuses que chez ces derniers; nous avons constaté, au contraire, une agénésie presque totale de ces cellules à la suite d'injection de thiourée.

Les cellules Mac Manus positives subissent un certain nombre de modifications au cours de l'incubation. A 10 jours, elles sont nettement plus abondantes, et surtout plus riches en substance Mac Manus positive que chez les témoins (voir fig. 11 et fig. 31). Cette différence, encore assez nette à 11 jours, s'atténue par la suite. A 15 jours et à 17 jours, les cellules Mac Manus positives sont présentes en nombre à peu près égal chez les témoins et chez les traités, mais, chez ces derniers, elles sont petites et pâles; on n'observe jamais, chez les traités, les cellules Mac Manus positives hypertrophiées et très foncées, caractéristiques de l'hypophyse normale à ces stades (voir fig. 14 et fig. 32). A 19 jours et à 21 jours, l'état cytologique des cellules Mac Manus positives varie peu chez les traités; on sait que chez les témoins, pendant cette période, celles-ci perdent leurs caractéristiques de forte activité; il en résulte qu'à 21 jours les différences relatives aux cellules Mac Manus positives sont très faibles entre les témoins et les traités. En résumé, l'injection de thyroxine n'aboutit pas, comme on aurait pu s'y attendre, à une disparition partielle des cellules Mac Manus positives; elle se traduit par une phase brève de stockage du contenu cellulaire à laquelle succède un repos de l'activité sécrétrice qui se maintient pendant la suite de l'incubation.

Contenu en hormone thyroïdienne. — Nous avons cherché à comparer l'effet thyroïdienne exercé par l'hypophyse de l'embryon traité, âgé de



Traité.

FIG. 31. — Cellules Mac Manus positives de l'hypophyse de l'embryon de 10 jours, normal ou traité à la thyroxine. (Helly, Mac Manus, $\times 1\,200$.) On note l'abondance du matériel Mac Manus positif chez le traité. (Voir témoin, fig. 11.)

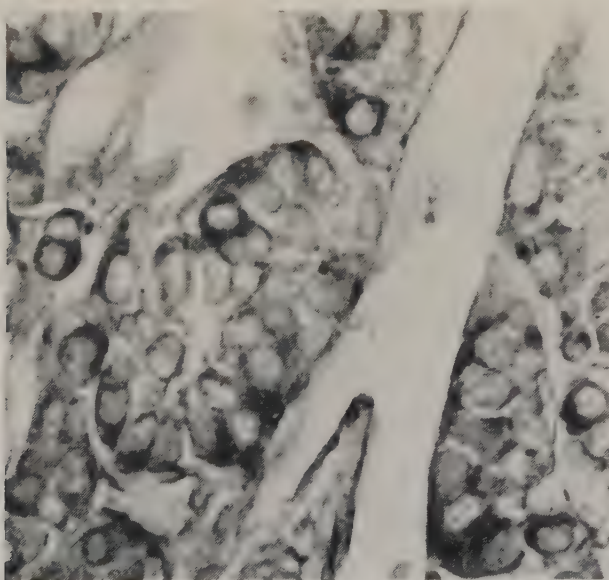


FIG. 32. — Cellules Mac Manus positives de l'hypophyse chez l'embryon de 17 jours, normal ou traité à la thyroxine. (Helly, Mac Manus, $\times 1\,200$.)

Le matériel Mac Manus positif est moins abondant chez le traité, bien que les cellules Mac Manus positives y soient aussi nombreuses que chez le témoin. (Voir témoin, fig. 14.)

18 jours, à celui exercé par l'hypophyse normale de même âge. Pour cela, l'hypophyse est implantée sur la membrane chorio-allantoïdienne de l'embryon de 13 jours; elle est maintenue en place pendant 4 jours. A l'autopsie, on pèse les thyroïdes de l'hôte âgé de 17 jours et on procède ensuite à leur étude histologique, ainsi qu'à celle des greffons. Le tableau XIX résume les résultats relatifs au poids thyroïdien chez l'embryon de 17 jours, normal ou soumis à l'effet d'un greffon hypophysaire provenant soit d'un embryon normal (groupe I), soit d'un embryon thyroxiné (groupe II).

TABLEAU XIX

POIDS THYROÏDIEN CHEZ L'EMBRYON DE 17 JOURS, NORMAL,
OU SOUMIS A L'ACTION D'UNE GREFFE D'HYPOPHYSE D'EMBRYON NORMAL (GROUPE I)
OU D'EMBRYON THYROXINÉ (GROUPE II)

	Poids individuels	Moyenne
Embryon normal de 17 jours....	1,6 - 1,4 - 3 - 1,4 - 1,5 - 1,5.	1,7
<i>Groupe I.</i>		
Embryon traité (greffe d'une hypophyse normale)	2,6 - 5,3 - 3,8 - 5,5 - 2,8 - 5,3.	4,2
<i>Groupe II.</i>		
Embryon traité (greffe d'une hypophyse thyroxinée)	2,2 - 3 - 2,6.	2,3

L'examen histologique montre que les thyroïdes du groupe I présentent de grands follicules et un épithélium très riche en gouttelettes de colloïde intra-cellulaires; les thyroïdes du groupe II sont peu différentes des thyroïdes normales (voir fig. 33). Tous les cas cités ici correspondent à des greffons en parfait état : hypophyses entièrement vivantes, à cellules Mac Manus positives très visibles. Ces faits montrent que l'activité thyroérotrope de l'hypophyse chez l'embryon thyroxiné est très réduite par rapport à celle de l'hypophyse normale. Cette conclusion est en accord avec l'état cytologique de repos sécrétoire que l'on observe, à ce stade, au niveau des cellules Mac Manus positives.

b) *Discussion.* — On constate en premier lieu que les cellules Mac Manus positives sont seules affectées par le traitement de l'embryon à la thyroxine; elles sont donc bien le seul lieu d'élaboration de l'hormone thyroérotrope.

L'étude comparée des phénomènes observés au niveau de la thyroïde et de l'hypophyse permet de penser qu'il y a, dès 10 jours, un stockage du contenu des cellules à hormone thyroérotrope dû à un excès de thyroxine dans le milieu circulant. On en conclut, d'une part, que l'excès

de thyroxine n'empêche pas la genèse de cellules à hormone thyroïdienne, et, d'autre part, que l'hypophyse ne devient sensible à cet excès que quelques jours après avoir commencé à fonctionner. Par contre, la dernière phase de l'évolution thyroïdienne chez l'embryon thyroïdé ne correspond pas à un changement important de l'aspect des cellules Mac Manus positives. Ce dernier phénomène reste donc difficile à interpréter; peut-être peut-on penser à une action directe de la thyroxine sur la capacité d'autodifférenciation thyroïdienne; de nouvelles expériences seraient nécessaires pour éclairer cette question.

Il est nécessaire de rappeler ici l'influence de la thyroxine sur la cytogénèse hypophysaire chez l'adulte. Chez le Rat, PURVES et GRIESBACH (1951) observent une disparition plus ou moins

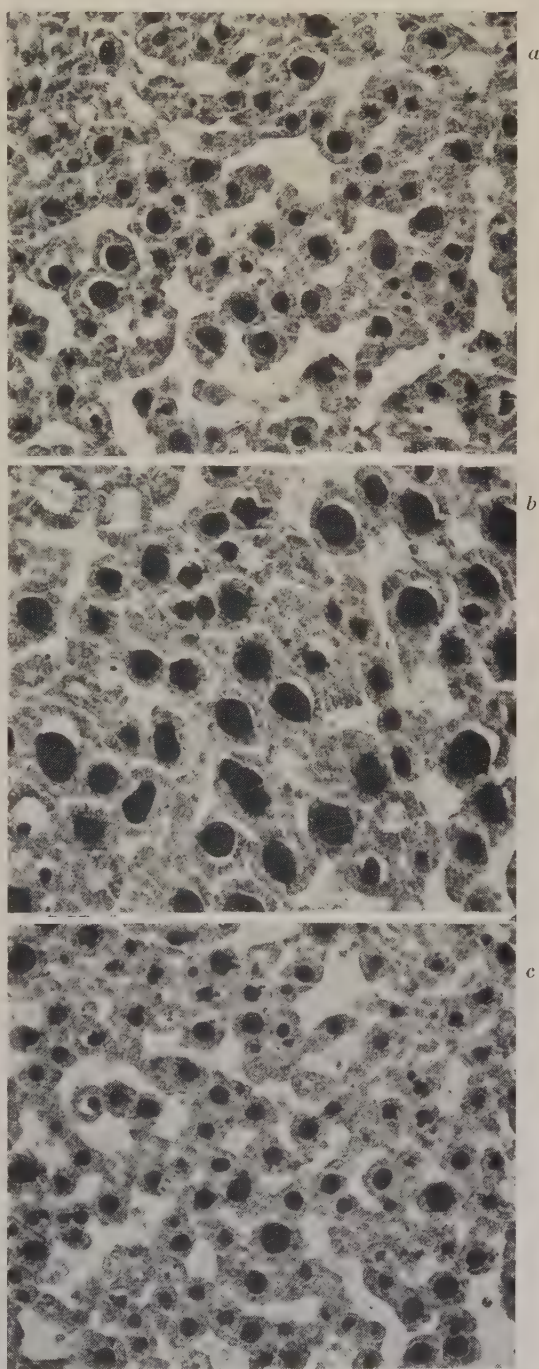


FIG. 33. — Thyroïde d'embryons de 17 jours. (Carnoy, Mac Manus, hémalum, $\times 300$.)

a) embryon normal.

b) embryon du groupe I (greffe d'une hypophyse normale de 18 jours).

c) embryon du groupe II (greffe d'une hypophyse d'embryon thyroïdé de 18 jours).

totale des cellules à hormone thyroïdrique; chez cet animal, ces cellules sont bien définies morphologiquement. Chez la Poule soumise à des injections d'extrait thyroïdien (LEGAIT et LEGAIT, 1956), les faits sont beaucoup moins nets, puisque les deux catégories cellulaires β et δ , définies par ces auteurs, sont affectées simultanément; les cellules δ (dites à gonadotropes) sont numériquement réduites et les cellules β (dites à thyroïdrique) sont vacuolisées.

Par analogie avec les faits connus chez le Rat, on pourrait penser que les cellules Mac Manus positives de l'hypophyse des embryons thyroxinés ne représentent que la lignée des cellules à hormone gonadotrope. Malgré l'absence d'une coloration différentielle des deux types cellulaires chez l'embryon, il nous semble possible d'opposer deux arguments à cette objection. D'une part, le stockage du contenu Mac Manus positif à 10 jours ne peut être imputable qu'à une réaction des cellules à hormone thyroïdrique. D'autre part, l'évolution numérique des cellules Mac Manus positives dans la suite du développement est la même chez les embryons traités et chez les embryons témoins. Par ailleurs, l'absence, chez l'embryon thyroxiné, des cellules Mac Manus positives volumineuses caractéristiques des 15^e et 17^e jours d'incubation permet de penser que ces cellules représentent, non pas des cellules à gonadotropes comme l'avance GRIGNON, mais plutôt des cellules à hormone thyroïdrique hyperactives, comme nous l'avons admis précédemment.

C. — CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Chez l'embryon soumis, à partir de 7 jours, à l'action de la thyroxine, la réaction la plus précoce s'observe à 10 jours, au niveau de l'hypophyse. Elle se traduit par un stockage du contenu des cellules Mac Manus positives; la date d'apparition de la colloïde thyroïdienne n'est pas modifiée.

Ensuite, l'hypophyse entre dans un état de repos sécrétoire qui s'accompagne d'un arrêt de la différenciation thyroïdienne jusqu'à 17 jours. Cependant, cette dernière se réalise en quelques jours à la fin de l'incubation, indépendamment, semble-t-il, d'un contrôle hypophysaire.

L'hypophyse est donc sensible, en premier lieu, et dès 10 jours, à la présence d'un excès de thyroxine dans le milieu circulant. La réaction morphologique thyroïdienne intervient ensuite.

3. — CONCLUSIONS

Les expériences exposées dans ce chapitre ont été entreprises dans le but de rechercher l'existence d'un équilibre endocrinien hypophyso-thyroïdien au cours de la vie embryonnaire. La confrontation des

TABLEAU XX

RÉSUMÉ DE L'INFLUENCE EXERCÉE PAR LA THIOURÉE ET PAR LA THYROXINE SUR LA CYTOGÈNESE THYROÏDIENNE ET SUR LA CYTOGÈNESE HYPOPHYSAIRE

	Thyroïde	Hypophyse
Injection de thiourée.	1. Stimulation de la formation de colloïde à 10 jours. 2. Activité cellulaire intense, masquant l'organisation en follicules de 11 à 15 jours. 3. En fin d'incubation, follicules géants, épithélium élevé.	1. Différenciation normale des cellules Mac Manus +. 2. A partir de 15 jours, stimulation de l'activité sécrétoire et augmentation numérique des cellules Mac Manus positives.
Injection de thyroxine.	1. Apparition normale de la colloïde. 2. Arrêt de la différenciation entre 11 et 17 jours. 3. Différenciation rapide entre 17 et 20 jours.	1. Apparition normale des cellules Mac Manus positives, avec enrichissement de leur contenu à 10 jours. 2. Ensuite évolution numérique normale, mais cellules petites et pâles.

résultats qui viennent d'être exposés (voir tableau XX) montre des preuves évidentes de l'existence de cet équilibre.

Les réactions morphologiques de la thyroïde et de l'hypophyse à des variations du taux des hormones thyroïdiennes permettent de penser que cet équilibre entre en jeu vers le 10^e jour de la vie embryonnaire. C'est en effet à cette date que s'observent les premières réactions, soit au niveau de la thyroïde, après action de la thiourée, soit au niveau de l'hypophyse, après action de la thyroxine. L'étude des données biochimiques montre qu'à cette date la thyroxine commence à être décelable dans la thyroïde. La naissance de l'équilibre hypophyso-thyroïdien intervient donc quelques jours après le début du fonctionnement thyrotrope de l'hypophyse, et seulement lorsque la thyroïde effectue des synthèses organiques iodées.

L'existence d'un tel équilibre chez l'embryon pose évidemment le problème du contrôle hypothalamique de l'activité hypophysaire. Nous avons déjà rappelé ici que, selon GRIGNON (1955), le neurosécrétat apparaît seulement au 14^e jour de la vie embryonnaire; cependant ceci ne constitue pas un argument pour nier l'existence d'un contrôle hypothalamique avant ce stade. Nous nous proposons d'aborder ultérieurement ce problème sur le plan expérimental.

Nous avons pu constater que les réactions morphologiques de la thyroïde et de l'hypophyse prennent parfois un aspect original vis-à-vis des faits classiques connus chez l'adulte. Cette originalité tient au fait que ces glandes subissent leur histogénèse en même temps qu'elles ont une

activité sécrétoire et excrétrice. Ce comportement particulier amène un certain nombre de conclusions. D'une part, l'existence déjà démontrée d'un contrôle hypophysaire de la différenciation thyroïdienne est confirmée ici, de même que l'existence d'une certaine capacité partielle d'autodifférenciation de la thyroïde. En ce qui concerne l'hypophyse, l'absence de modification des cellules acidophiles céphaliques, trait particulier à l'embryon, permet d'affirmer avec certitude que les cellules Mac Manus positives sont bien le seul lieu d'élaboration de l'hormone thyrotrope; il semble que ces cellules soient localisées de préférence dans la zone latéro-ventrale du lobe céphalique. En outre, on constate que l'histogenèse des cellules Mac Manus positives n'est jamais modifiée par des altérations du taux des hormones thyroïdiennes; seule l'activité sécrétoire de ces cellules est altérée. On peut donc dire que le déterminisme de la différenciation hypophysaire est précoce et indépendant de tout contrôle endocrinien; nous confirmons ainsi l'hypothèse avancée déjà à la fin du chapitre II.

VI. — DISCUSSION

1. — DONNÉES ACTUELLES SUR LES RAPPORTS HYPOPHYSE-THYROÏDE

A l'aide des faits qui viennent d'être établis, on peut tenter d'élaborer une synthèse des connaissances actuelles sur les rapports hypophyso-thyroïdiens chez l'embryon de Poulet. Nous rappellerons d'abord les données relatives aux variations de l'activité sécrétoire de ces deux glandes au cours du développement embryonnaire; ensuite, nous tenterons de caractériser les relations existant entre elles.

A. — VARIATIONS DE L'ACTIVITÉ SÉCRÉTOIRE DE LA THYROÏDE ET DE L'HYPOPHYSE AU COURS DU DÉVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

Ces résultats sont groupés sur le tableau XXI, comportant également les données biochimiques relatives au fonctionnement thyroïdien, et fournies par la littérature. L'examen de ce tableau suggère un certain nombre de remarques.

La sensibilité à l'hormone thyrotrope apparaît très précocement, en même temps que le pouvoir de concentrer l'iode et avant que la fonction thyrotrope de l'hypophyse embryonnaire ne soit décelable. L'apparition de thyroxine coïncide sensiblement avec l'apparition de la colloïde et la mise en place définitive de l'appareil de Golgi. Dans la suite du déve-

Âge	Thyroïde			Hypophyse	
	Données morphologiques	Données physiologiques	Données biochimiques	Données physiologiques	Données morphologiques (cellules Mac Manus positives)
6 jours.		Sensibilité à l'hypophyse thyroïdienne.	Fixation d'iode radio-actif.		
7 jours.			Début des synthèses organiques iodées.	Apparition de la fonction thyroïdienne.	
8 jours.			Présence de thyroxine dans la thyroïde et dans les tissus de l'embryon.		Apparition plus ou moins précoce suivant les individus.
9 jours.			Croissance rapide du pouvoir de concentrer l'iode et du taux des composés organiques iodés dans la thyroïde.		Augmentation rapide du nombre des cellules Mac Manus positives. A 15 et 17 jours, maximum avec cellules hypertrophiques.
10 jours.	Date moyenne d'apparition de la colloïde. Mise en place de l'appareil de Golgi.		Croissance lente du pouvoir de concentrer l'iode, chute temporaire du taux de thyroxine dans la glande vers 20 jours.		Disparition progressive des cellules hypertrophiques. Chute temporaire du nombre des cellules Mac Manus positives à 19 jours.
De 11 jours à 17 jours.	Apparition et croissance des follicules. Augmentation de la quantité de colloïde. A 17 jours, hauteur maximum de l'épithélium, abondance maximum des gouttes de colloïde intra-cellulaires.		Suivant les auteurs, chute ou augmentation du pouvoir de concentrer l'iode.		Repos sécrétoire des cellules Mac Manus positives, nombreuses, mais petites et pâles.
De 17 jours à l'éclosion.	Chute du rapport poids thyroïde / poids corps. Chute de la hauteur de l'épithélium, diminution des gouttelettes de colloïde intra-cellulaires, augmentation de la colloïde intra-folliculaire.				
Éclosion et jours suivants.	Suivant la saison, chute ou augmentation du poids thyroïdien chez le Poussin de 2 jours. Ensuite, repos de l'épithélium et disparition des gouttelettes de colloïde intra-cellulaires.				

loppement, les données morphologiques relatives à la thyroïde présentent un net parallélisme avec les données biochimiques.

L'apparition de la fonction thyroïdienne précède de plusieurs jours celle de la colloïde thyroïdienne. Chez les embryons mis en expérience, elle précède également l'apparition des cellules Mac Manus positives dont la signification thyroïdienne est démontrée par ailleurs. L'évolution de ces cellules dans la suite du développement présente un certain parallélisme avec les variations de l'activité thyroïdienne, sauf au moment de l'éclosion.

L'activité de ces deux glandes semble passer par un maximum vers 17 jours; une phase de repos s'installe ensuite progressivement, coupée, dans les 2 jours qui suivent l'éclosion, d'un accident saisonnier affectant seule la thyroïde.

B. — CARACTÈRES DES RELATIONS EXISTANT ENTRE CES DEUX GLANDES

a) *La différenciation thyroïdienne.* — Nos expériences mettent en évidence une dépendance étroite de la thyroïde vis-à-vis de l'hypophyse, confirmant ainsi les données antérieures résultant des expériences d'hypophysectomie. Elles permettent en outre d'établir les limites de cette dépendance. Il existe en effet une certaine capacité d'autodifférenciation de la thyroïde; mais cette capacité, qui s'installe vers 6-7 jours, reste très limitée; en absence de l'hypophyse, la différenciation morphologique ne dépasse pas un certain stade, puis régresse. L'hypophyse, indispensable à la poursuite de la différenciation thyroïdienne, semble donc intervenir pour contrôler le fonctionnement thyroïdien, mais ne semble pas le déterminer totalement. Ces conclusions résultent à la fois d'expériences effectuées *in vitro* (culture sur milieu an hormonal) et d'expériences effectuées *in vivo* (greffes et variation du taux de la thyroxine dans le milieu circulant). Nos observations, établies d'après un critère morphologique — l'élaboration de colloïde par la thyroïde — demandent, dans l'avenir, à être précisées sur le plan biochimique.

b) *La différenciation de la fonction thyroïdienne.* — La fonction thyroïdienne de l'hypophyse embryonnaire a son siège au niveau des cellules Mac Manus positives du lobe céphalique; ces cellules ont non seulement une activité élaboratrice, mais aussi une activité excrétrice. Cette activité excrétrice est démontrée par des expériences de greffes chorio-allantoïdiennes et par les résultats des injections de thiourée. De plus, nous montrons que la fonction thyroïdienne est douée d'autodifférenciation. Autrement dit, son déterminisme au cours du développement est très précoce. Il est indépendant de tout contrôle hypothalamique. De même, l'apparition des cellules Mac Manus positives est indépendante des variations du taux de la thyroxine dans le sang; ces variations agissent

avant tout sur l'activité sécrétoire de ces cellules et, après un certain temps de latence, sur leur nombre.

c) *Existence d'un équilibre hypophyso-thyroïdien au cours de la vie embryonnaire.* — Les altérations morphologiques déclenchées au niveau de l'hypophyse et de la thyroïde par les variations expérimentales du taux des hormones thyroïdiennes prennent un aspect particulier, dû au fait que ces glandes sont en voie d'histogenèse; cependant, elles montrent que les relations existant entre ces deux glandes au cours de la vie embryonnaire obéissent déjà aux lois de l'équilibre endocrinien définies chez l'adulte. Une diminution du taux des hormones thyroïdiennes entraîne une hypersécrétion d'hormone thyroïdienne provoquant à la fois la différenciation et l'hyperactivité de l'épithélium thyroïdien; une augmentation du taux de la thyroxine entraîne un arrêt momentané de la différenciation thyroïdienne. Ces phénomènes se manifestent par des altérations morphologiques visibles à partir de 10 jours d'incubation. On peut donc dire qu'il existe un véritable équilibre hypophyso-thyroïdien à partir de cette date, c'est-à-dire à partir du moment où la thyroïde effectue la synthèse de thyroxine.

L'existence de cet équilibre pose le problème du contrôle hypothalamique de la fonction thyroïdienne. En effet, si nous avons montré que l'hypothalamus n'intervient pas dans la différenciation de la fonction thyroïdienne, nous n'excluons pas, à priori, la possibilité d'une intervention plus tardive, avant ou après l'éclosion. Nous devons rappeler, cependant, que si l'existence d'un tel contrôle de la fonction thyroïdienne est en général admise chez les Mammifères, chez les Oiseaux cette étude est encore peu avancée.

2. — CONFRONTATION AVEC LES DONNÉES RELATIVES AUX RELATIONS HYPOPHYSO-THYROÏDIENNES CHEZ QUELQUES AUTRES EMBRYONS DE VERTÉBRÉS

Si l'on compare l'ensemble de ces faits aux données bibliographiques relatives aux autres embryons de Vertébrés et rappelées au début de ce travail, on constate l'existence d'une certaine unité des corrélations hypophyso-thyroïdiennes chez l'embryon de Vertébré.

Les preuves histologiques et biochimiques du fonctionnement thyroïdien au cours de la vie embryonnaire chez l'ensemble des Vertébrés sont abondantes. Dans le but de situer ces premiers stades fonctionnels par rapport à la durée du développement, nous avons groupé en un tableau les résultats relatifs aux Mammifères et au Poulet, pour lesquels cette durée n'est pas profondément modifiée par les facteurs externes.

Il semble que l'entrée en fonction de la thyroïde soit particulièrement

précoce chez les espèces dont le développement est très avancé à la naissance, mise à part, cependant, l'espèce humaine. Au contraire, elle est plus tardive chez le Rat et le Lapin; il n'existe pas à notre connaissance de données chimiques relatives aux oiseaux nidicoles.

L'existence d'un contrôle hypophysaire de la différenciation thyroïdienne est un fait général à tous les embryons de Vertébrés. Il a été établi par des expériences d'hypophysectomie chez les Batraciens (revue de ALLEN, 1938), chez le Poulet (FUGO, 1940) et chez les Mammifères (RAYNAUD et FRILLEY, 1958; JOST, 1951, 1953). Par une méthode expérimentale différente, permettant d'éliminer l'influence éventuelle de substances provenant de la vésicule vitelline, nous avons confirmé ce résultat chez le Poulet. On constate dans tous ces cas que la thyroïde est capable d'élaborer de petites quantités de colloïde en l'absence d'hypo-

TABLEAU XXII

TABLEAU COMPARÉ DE L'ENTRÉE EN FONCTION DE LA THYROÏDE
ET DE LA DURÉE DU DÉVELOPPEMENT CHEZ DIVERSES ESPÈCES

Espèce	Date moyenne de l'apparition du pouvoir de fixer l'iode	Date moyenne d'apparition de la colloïde	Durée moyenne du développement
Rat	19 jours.	19 jours.	21 jours.
Lapin	17-20 »	20 »	30 »
Cobaye	28 »	28 »	70 »
Porc	46-50 »	52 »	115 »
Mouton	50 »	52 »	146 »
Veau	60 »	88 »	234 »
Homme	14 ^e sem.	14 ^e sem.	280 »
Poulet	7 jours.	10 jours.	21 »
Pintade	13 »	15 »	25 »

physe. Il semble bien qu'on puisse en conclure que l'hypophyse ne détermine pas la fonction thyroïdienne, mais la contrôle précocement. En outre, les faits constatés par JOST et coll. chez le Lapin (1952), par GELOSO (1956, 1958) chez le Rat, et par MARAUD et coll. (1957) chez le Poulet, permettent d'étendre au plan biochimique les conclusions établies primitivement sur des faits morphologiques: la thyroïde est capable de fixer l'iode en l'absence de l'hypophyse qui n'intervient sur le taux de fixation qu'à partir d'un certain stade du développement.

La recherche de l'apparition de la sensibilité thyroïdienne à l'hormone thyroïdienne et de celle de la fonction thyroïdienne de l'hypophyse embryonnaire n'a été faite à notre connaissance que chez le Poulet, où nous avons montré la précocité de la date d'établissement de ces deux phénomènes vis-à-vis de la date d'apparition de la thyroxine. On peut cependant rappeler à ce propos les expériences d'ETKIN (1939); chez le

têtard de Grenouille, l'ébauche thyroïdienne est au moins aussi sensible à l'effet thyroérotrope qu'une glande déjà différenciée, et l'ébauche hypophysaire exerce un effet thyroérotrope au moment où la colloïde thyroïdienne apparaît. Chez le fœtus de Cobaye, PETROVIC et ARON (1955, 1957) mettent en évidence un pouvoir thyroérotrope de l'hypophyse vers la 6^e semaine de gestation.

La localisation de la fonction thyroérotrope au niveau des cellules Mac Manus positives de l'hypophyse embryonnaire semble maintenant être également un fait général, observé chez le Lapin (JOST et GONSE, 1953) le Rat (JOST et TAVERNIER, 1956), le Xénope (CORDIER, 1953; SAXEN, 1957) et le Pleurodèle (PASTEELS, 1957). La comparaison entre la date d'apparition de ces cellules et celle de la fonction thyroérotrope n'a été faite à notre connaissance que chez le Poulet, où la différenciation fonctionnelle précède la différenciation morphologique.

L'existence, au cours de la vie embryonnaire, d'un maximum dans l'activité sécrétoire de la thyroïde et de l'hypophyse fœtales a pu être observée dans diverses classes de Vertébrés. Chez les Amphibiens, cette crise est en relation avec la métamorphose, et son existence a été mise en évidence tout d'abord par l'étude des variations histologiques de la thyroïde pendant cette période; récemment, SAXEN (1957) retrouve ce phénomène en ce qui concerne le métabolisme iodé du têtard de Xénope en métamorphose. Corrélativement, le contenu en hormone thyroérotrope de l'hypophyse (ALLEN, 1938; ETKIN, 1939) et l'activité des cellules Mac Manus positives de cette glande passent par un maximum au cours de cette même période (CORDIER, 1953; SAXEN, 1957; PASTEELS, 1957). Chez les Amniotes, l'existence d'une crise physiologique de l'hypophyse embryonnaire a été signalée pour la première fois par JOST et GONSE (1953) chez le Lapin, puis chez le Rat (JOST et TAVERNIER, 1955), et retrouvée par nous chez le Poulet. Nous avons pu, chez cet embryon, établir un parallélisme entre la crise hypophysaire et l'activité thyroïdienne appréciée, soit par des tests histologiques (observations personnelles), soit par des données chimiques (TRUNNEL et WADE, 1955). Les résultats récents de GELOSO (1958) chez le Rat indiquent également une chute du taux des hormones thyroïdiennes au moment du terme. Dans tous ces cas, cette crise de l'activité thyroïdienne, étroitement conditionnée par l'hypophyse, précède de plusieurs jours la fin de la vie embryonnaire; mais chez les embryons d'Amniotes, elle n'est en rapport avec aucun bouleversement de l'organisme. On est tenté d'y voir peut-être « un souvenir ontogénique » de la métamorphose des Amphibiens; à ce sujet, rappelons que WITSCHI, dans son récent traité d'embryologie (1956), situe entre le 4^e et le 8^e jour de la vie embryonnaire, chez le Poulet, une phase homologuée à la métamorphose des Amphibiens et indépendante de la fonction thyroïdienne.

L'existence d'un équilibre thyroé-hypophysaire, mise en évidence chez

le Poulet, est indiquée, chez les larves de Batraciens comme chez les fœtus de Mammifères, par les faits observés à la suite d'injections d'anti-thyroïdiens. Cependant, dans ces deux dernières classes de Vertébrés, cette étude a été encore peu poussée, tant du point de vue chronologique que de celui de la cytologie hypophysaire.

L'analyse des facteurs de la différenciation thyroïdienne n'a pas encore été suffisamment développée chez tous les Vertébrés pour que l'on puisse donner une idée d'ensemble de ce phénomène. Chez le Poulet, nous concluons à l'existence d'une faculté d'autodifférenciation de cette fonction; en particulier, l'hypothalamus ne semble pas intervenir dans ce phénomène. Les expériences entreprises dans ce sens chez les fœtus de Mammifères ont donné des résultats également négatifs (GOLBERT, KNOBIL et GREP, 1955; GREER et SIPERSTEIN, 1956). Chez les Batraciens, les résultats sont contradictoires et varient selon les espèces et les techniques expérimentales; on doit cependant retenir les expériences très démonstratives de PASTEELS (1957) chez le Pleurodèle, où la fonction thyroïdienne ne se différencie pas lorsque l'hypophyse est privée de tout contact avec le cerveau.

C. — UTILITÉ POUR L'EMBRYON DES SÉCRÉTIONS THYROÏDIENNES

Tout au long de cet exposé, nous avons volontairement négligé cet aspect de la question. Il est évident que l'existence, dès le milieu de la vie embryonnaire, d'une thyroïde fonctionnelle pose le problème de l'utilisation des hormones thyroïdiennes par l'embryon. S'agit-il d'une sécrétion de « luxe », ou bien ces hormones interviennent-elles dans la physiologie embryonnaire ?

Chez les Amphibiens, on sait que le taux des hormones thyroïdiennes conditionne étroitement le déroulement de la métamorphose. Par contre, chez le Poulet et chez les Mammifères, on sait encore peu de choses sur l'utilisation de ces substances par l'embryon. Chez le Lapin, l'ablation de l'hypophyse et des thyroïdes (Jost, 1953), ou des thyroïdes seules (Jost et PICON, 1958), ne modifie pas de façon appréciable la croissance corporelle. La thyroïdectomie, ou des variations du taux des hormones thyroïdiennes, sont sans effet sur la charge en glycogène du foie fœtal (Jost et JACQUOT, 1955). Cependant, le taux des lipides est plus élevé chez le fœtus de lapin thyroïdectomisé (Jost et PICON, 1958). Chez le Poulet, STOLL (1939) constate que l'ablation de l'hypophyse et de la thyroïde n'empêche pas la croissance de l'embryon de Poulet, mais FUGO (1940) observe un ralentissement de la croissance chez les embryons hypophysectomisés. Nous avons montré (VIDAL, 1952, 1953) que l'introduction d'antithyroïdiens ralentit la croissance pondérale embryonnaire, d'autant plus que la dose injectée est plus élevée et que l'on s'approche de l'éclo-

sion; corrélativement, la durée de l'incubation est allongée, comme l'ont observé avant nous ADAMS et BULL (1949). Par contre, l'injection de thyroxine avance la date de l'éclosion (BEYER, 1952; VIDAL, 1953). La vitesse de pénétration du sac vitellin dans la paroi abdominale semble aussi être conditionnée par le taux des hormones thyroïdiennes, puisqu'elle est très ralentie ou inhibée chez les embryons traités à la thiourée, au contraire, accélérée chez ceux qui sont traités par la thyroxine. L'action de la thyroxine sur le métabolisme embryonnaire a également été envisagée; selon HANAN (1928), il est augmenté aussitôt après l'injection, pour BEYER (1952), il est inchangé et, pour ROMJN, FUNG et LORKHORST (1952), il est augmenté; il est donc encore difficile de conclure.

En résumé, il semble que l'activité thyroïdienne contrôle en partie seulement la croissance pondérale et la durée de l'incubation. Son action sur le métabolisme est encore discutée. Il y a donc beaucoup à faire dans ce domaine, mais les recherches sont difficiles, car les tests d'utilisation de l'hormone thyroïdienne sont rares.

RÉSUMÉ

1. Afin d'analyser les corrélations hypophyso-thyroïdiennes au cours de la vie embryonnaire, les expériences et observations suivantes ont été effectuées :

- 1° Cultures conjointes, de courte durée, sur milieu an hormonal, de thyroïdes et d'hypophyses explantées à des stades précoces du développement, et, corrélativement, greffes d'hypophyses embryonnaires d'âges divers sur la chorio-allantoïde d'embryons âgés de 6 à 8 jours.
- 2° Etude cytologique et histologique des variations de l'activité sécrétoire de l'hypophyse et de la thyroïde pendant la totalité du développement.
- 3° Cultures séparées et prolongées de thyroïdes et d'hypophyses, explantées à des stades précoces du développement (5, 6, 7 et 8 jours).
- 4° Etude cytologique de l'histogenèse thyroïdienne et hypophysaire après modification expérimentale du taux des hormones thyroïdiennes dans le milieu circulant (injection de thiourée ou de thyroxine).

2. Les différentes étapes de l'activité thyroïdienne et hypophysaire au cours du développement embryonnaire ont été déterminées. Ces résultats sont résumés sur le tableau XXI. Les faits essentiels sont :

- 1° Apparition de la sensibilité thyroïdienne à l'hormone thyrotrope au cours du 6^e jour.

- 2° Naissance de la fonction thyroïdienne de l'hypophyse embryonnaire au cours du 7^e jour.
- 3° Apparition des cellules Mac Manus positives de l'hypophyse entre 8 et 10 jours.
- 4° Existence d'un maximum des activités thyroïdienne et hypophysaire à 15-17 jours.
- 5° Existence d'une variation saisonnière de l'activité thyroïdienne à l'éclosion.
- 6° Existence d'un repos hypophysaire à l'éclosion.

Ces données histophysiologiques semblent en bon accord avec les données biochimiques fournies par la littérature.

3. La différenciation thyroïdienne est contrôlée par l'hypophyse, ce qui confirme les données antérieures de Fugo (1940). En outre, nous mettons en évidence l'existence d'une capacité limitée d'autodifférenciation qui s'installe vers le 7^e jour. L'hypophyse apporte un facteur de croissance de la quantité de colloïde; elle contrôle précocement l'activité thyroïdienne, mais ne semble pas la déterminer à l'origine.

4. La fonction thyroïdienne est capable d'autodifférenciation. L'hypothalamus n'intervient pas dans les premiers stades de la fonction thyroïdienne. L'hormone thyroïdienne est excrétée par les cellules Mac Manus positives de l'hypophyse. Les variations du taux des hormones thyroïdiennes n'affectent pas les premières étapes de l'histogénèse hypophysaire.

5. Les altérations morphologiques déclenchées par les variations expérimentales du taux des hormones thyroïdiennes permettent de conclure que les relations hypophyso-thyroïdiennes embryonnaires obéissent aux lois de l'équilibre endocrinien établies chez l'adulte. L'existence de cet équilibre est établie dès le 10^e jour de la vie embryonnaire.

6. La confrontation avec les données connues chez les autres embryons ou fœtus de Vertébrés montre une certaine unité dans l'évolution des relations hypophyso-thyroïdiennes embryonnaires chez les Vertébrés. La question de l'utilité de ces sécrétions chez les embryons d'Oiseaux et de Mammifères est encore peu connue.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS (A. E.) et BULL (A. L.), 1949. — The effects of antithyroid drugs on Chick embryos. *Anat. Rec.*, **104**, 421-444.
- ADAMS (A. E.) et BUSS (J. A. M.), 1952. — The effect of single injection of an antithyroid drug on hyperplasia in the thyroid of the Chick embryo. *Endocrinology*, **50**, 234-253.
- ALBERT (A.), RAWSON (R. V.), RIDDELL (C.), MERRILL (P.) et LENNON (B.), 1947. — *In vivo* augmentation of thyrotropic hormone and partial reactivation of iodinated (inactive) thyrotropic hormone extract by goitrogens. *Endocrinology*, **40**, 361.
- ALLEN (B. M.), 1938. — The endocrine control of Amphibian metamorphosis. *Biol. Rev.*, **13**, 1-19.
- ARON (M.), 1926. — Evolution de la thyroïde fœtale chez les Mammifères. Sa concordance avec l'évolution du pancréas endocrine. *C. R. Soc. Biol.*, **94**, 275.
- 1929. — Action de la préhypophyse sur la thyroïde chez le Cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, **102**, 682.
- 1930. — Sur l'imperméabilité du placenta à la substance préhypophysaire active sur la thyroïde. *C. R. Soc. Biol.*, **113**, 151.
- 1933. — Expériences d'injections d'extrait préhypophysaire au fœtus de Cobaye *in utero*. Action sur la thyroïde. *C. R. Soc. Biol.*, **113**, 446.
- 1939. — Le fonctionnement de la thyroïde chez l'embryon de Poulet. *C. R. Soc. Biol.*, **132**, 544.
- ARONSSON (J.), 1952. — Studies on the cell differentiation in the anterior pituitary of the Chick embryo by means of the P. A. S. reaction. *C. W. K. Gleerup*, Lund.
- ASSENMACHER (I.), 1958. — Thèse, Faculté des Sciences. Paris.
- ATWELL (W. J.) et TAFT (J. W.), 1940. — Functional transplants of epithelial hypophysis in three species of Amblystoma. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **44**, 53-55.
- BARNES (C. M.), WARNER (D. E.), MARKS (S.) et BUSTAD (L. K.), 1957. — Thyroid function in fetal Sheep. *Endocrinology*, **60**, 325-328.
- BENOIT (J.) et ASSENMACHER (I.), 1953. — Rapport entre la stimulation sexuelle préhypophysaire et la neurosécrétion chez l'Oiseau. *Arch. Anat. microsc. et Morphol. exp.*, **42**, 334-386.
- BEYER (R. E.), 1952. — The effect of thyroxine on general metabolism of the intact Chick embryo. *Endocrinology*, **50**, 497-503.
- BLANQUET (P.), STOLL (R.) et CAPOT (L.), 1952. — Sur l'activité des thyroïdes de l'embryon de Poulet étudiée dans l'œuf « marqué » par l'administration de radio-iode à la Poule. *C. R. Soc. Biol.*, **146**, 1105-1106.
- BLANQUET (P.), STOLL (R.), MARAUD (R.) et CAPOT (L.), 1953. — Sur l'élaboration thyroïdienne de thyroxine chez l'embryon de Poulet. *C. R. Soc. Biol.*, **147**, 676.
- BOGDANOV (E. M.) et HALMI (N. S.), 1953. — Effects of hypothalamic lesions and subsequent propylthiouracil treatment on pituitary structure and function in the Rat. *Endocrinology*, **53**, 274-292.
- BONETTI (D.), 1954. — Ricerche di fisiomorfologia sperimentale sulla tiroide embrionale. Modificazioni da stimoli tireosimili. *Boll. Soc. Ital. Biol. sper.*, **30**, 988-991.
- 1954. — Modificazioni morfofunzionali delle tiroide per stimoli diversi nel corso della embriogenesi. *Boll. di Zool.*, **21**, 293-311.
- BOOKER (E. E.) et STURKIE (P. D.), 1949. — The effect of thyroxine and iodinated casein on the development of the Chick thyroid. *Poultry Sc.*, **28**, 147.
- BROWN-GRANT (K.), 1957. — The feed-back hypothesis of the control of thyroid function. *Ciba Found. Coll. on Endocrinology*, **10**, 97-120.
- BURCH (A. B.), 1939. — Correlative differentiation of the Amphibian epithelial hypophysis. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **40**, 341-342.
- CARPENTER (E.), 1942. — Differentiation of Chick embryo thyroid in tissue culture. *J. Exp. Zool.*, **89**, 407-426.

- CARPENTER (E.), BEATTIE (J.) et CHAMBERS (R. D.), 1954. — The uptake of I^{131} by embryonic Chick thyroid glands *in vivo* and *in vitro*. *J. Exp. Zool.*, **127**, 249-269.
- MAC CARTNEY (M. G.) et SCHAFFNER (C. S.), 1948. — Chick thyroid size and incubation period as influenced by thyroxine thiouracil and thyroprotein. *Poultry Sc.*, **27**, 674.
- CHAPMAN (E. M.), CORNER (G. W.), ROBINSON (D.) et EVANS (R. D.), 1948. — The collection of radio-active iodine by the human fetal thyroid. *J. Clin. Endocrinol.*, **8**, 717-720.
- DEL CONTE (E.) et COMPTE (E. J.), 1949. — Histofisiologia de la tiroide del pollo durante sus primeros dias de vida. *Rev. Fac. Agr. Vet. Buenos-Aires*, **12**, 166.
- CORDIER (R.), 1954. — Cytologie hypophysaire et signification fonctionnelle chez l'Amphibien Xénope. *C. R. Assoc. Anat.*, **79**, 484-490.
- COURRIER (R.), 1922. — Contribution à l'histophysiologie du corps thyroïde. *C. R. Soc. Biol.*, **86**, 869.
- 1924. — Réactions histologiques du corps thyroïde des animaux soumis à l'alimentation thyroïdienne. *C. R. Soc. Biol.*, **91**, 1274.
- 1928. — Action de l'ingestion de corps thyroïde sur le thymus, sur le testicule et sur la thyroïde. Contribution à l'histophysiologie thyroïdienne. *Rev. Fr. d'Endocrinol.*, **1**, 10-48.
- COURRIER (R.) et ARON (M.), 1929. — Sur le passage de l'hormone thyroïdienne de la mère au fœtus à travers le placenta. *C. R. Soc. Biol.*, **100**, 839.
- COURRIER (R.), HOREAU (A.), MAROIS (M.) et MOREL (F.), 1949. — Etude quantitative de la pénétration de la radiothyroxine dans les cellules hypophysaires. *C. R. Soc. Biol.*, **143**, 935.
- 1951. — Sur la pénétration de la thyroxine dans le lobe postérieur de l'hypophyse. *C. R. Acad. des Sc.*, **232**, 776.
- COURRIER (R.) et ZIZINE (L.), 1957. — Remarques sur le fonctionnement de la thyroïde fœtale chez le Lapin. *C. R. Acad. des Sc.*, **245**, 258-261.
- DELSOL (M.), 1952. — Action du thiouracile sur les larves de Batraciens. Néoténie expérimentale. Rôle de l'hypophyse dans ce phénomène. *Année biologique*, **28**, 175-189.
- DOMM (L. V.) et MINTZ (B.), 1948. — Histological changes in the thyroid and pituitary glands of adult Light Brown Leghorn fowl treated with thiouracil. *Anat. Rec.*, **101**, 721.
- DVOSKIN (S.), 1947. — Intracellular colloid droplets as a basis for thyrotropic hormone assay on the Chick. *Endocrinology*, **41**, 220-229.
- ETKIN (W.), 1935. — Effect of multiple pituitary primordia in the tadpole. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **32**, 1653-1655.
- 1939. — A thyrotropic field effect in the tadpole. *J. Exp. Zool.*, **82**, 463-495.
- VON EULER (C.) et HOLMGREN (B.), 1956. — The thyroxine receptor of the thyroid-pituitary system. *J. Physiology*, **131**, 125.
- 1956. — The role of hypothalamo-hypophysial connections in thyroid secretion. *J. Physiology*, **131**, 137.
- FUGO (N. W.), 1940. — Effects of hypophysectomy in the Chick embryo. *J. Exp. Zool.*, **85**, 271-297.
- FUGO (N. W.) et WITSCHI (E.), 1938. — Removal of the hypophysial primordium in the Chick during the second day of incubation. *Acta Biol. Latvica*, **8**.
- GABE (M.), 1953. — Sur quelques applications de la coloration par la fuchsine paraldéhydrique. *Bull. Microsc. appliquée*, **3**, 153-162.
- GAILLARD (P. J.), 1953. — Growth and differentiation of explanted tissues; 4 : Culture of thyroid gland from Chick embryos. *Internat. Rev. of Cytol.*, **2**, 361-367.
- 1954. — Differentiation phenomena in explants of the embryonic chick thyroid gland. *Acta Phys. Pharm. Neerland*, **3**, 439-448.
- GASHE (P.), 1946. — Basophile zellen des hypophysenvorderlappens als Bildungsstätte des thyreotropen hormons (untersuchungen an Xenopus larven). *Revue Suisse de Zool.*, **53**, 546-553.
- GELOSO (J. P.), 1956. — Recherches sur le métabolisme de l'iode radio-actif par la thyroïde du fœtus de Rat. *C. R. Soc. Biol.*, **150**, 2140.

- 1958. — Recherches préliminaires sur la sécrétion de la thyroxine par la thyroïde du fœtus de Rat en fin de gestation. *C. R. Acad. des Sc.*, **246**, 168.
- GLEZ (E.), 1895. — *Sur le fonctionnement de la glande thyroïde et la maladie de Basedow*. Gounouilhon, Bordeaux.
- GOLBERT (R. C.), KNOBIL (E.) et GREEP (R. O.), 1955. — Structure and fonction of hypophysial transplants. *Anat. Rec.*, **121**, 299-300.
- GONZALÈS (F.), 1954. — Evidence of the functional differentiation of the embryonic chick thyroid in tissue culture. *Texas Reports Biol. Med.*, **12**, 828-832.
- GORBMAN (A.) et EVANS (H.), 1941 a. — Correlation of histological differentiation with beginning of function of developing thyroid gland of Frog. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **47**, 103-106.
- 1941 b. — Time of beginning of function in the thyroid glands of fetal Rats. *Anat. Rec.*, **81**, suppl., 95.
- 1943. — Beginning of function in the thyroid of the fetal Rat. *Endocrinology*, **32**, 113.
- GORBMAN (A.), LISSITZKY (S.), MICHEL (O.), MICHEL (R.) et ROCHE (J.), 1952. — Metabolism of radio-iodine by near term bovine fetus. *Endocrinology*, **51**, 546.
- GORDON (A. S.), GOLDSMITH (E. D.) et CHARIPPER (H. A.), 1943. — Effects of thiourea on the development of the Amphibian. *Nature*, **152**, 504.
- GREER (M.), 1951. — Evidence of hypothalamic control of the pituitary release of TSH. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **77**, 603-608.
- 1952. — Role of the hypothalamus in control of thyroid function. *J. Clin. Endocrinol.*, **12**, 1259-1267.
- 1956. — The influence of the central nervous system on the control of thyrotrophin secretion. *Ciba Found. Coll. on Endocrinol.*, **10**, 34-50.
- GREER (M.) et SIPERSTEIN (E. R.), 1956. — Cité par GREER dans l'article précédent.
- GRIGNON (G.), 1955. — Chronologie de la différenciation des éléments cellulaires du lobe distal de l'hypophyse chez l'embryon de Poule Rhode-Island. *C. R. Soc. Biol.*, **149**, 1448.
- 1955. — Etude de la substance neurosécrétée au niveau du système hypothalamo-hypophysaire de l'embryon de Poulet. *C. R. Soc. Biol.*, **149**, 1457.
- 1956. — Développement du complexe hypothalamo-hypophysaire chez l'embryon de Poulet. *Thèse de Médecine*, Nancy.
- GROSSOWICZ (N.), 1946. — Influence of thiourea on the development of the Chick embryo. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **63**, 151-152.
- GUÉLIN-SCHREDINAT (A.), 1934. — Effets de la thyroxine sur l'embryon de Poulet. *Archives de Physiol.*, **10**, 413-461.
- HANAN (E. B.), 1928. — Effect of thyroxin on growth rate and carbon dioxide production of Chick embryo. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **25**, 422.
- HANSBOROUGH (L. A.) et MUSTAPHA KHAN (H.), 1951. — The initial function of the Chick thyroid gland with the use of radio-iodine (¹³¹I). *J. Exp. Zool.*, **116**, 447-452.
- HARRINGTON (C. R.), 1926. — Isolation of thyroxine. I. Isolation of thyroxine from the thyroid gland. II. Constitution and synthesis of desiodothyroxine. *Biochem. J.*, **20**, 293-313.
- HARRIS (G. W.), REICHLIN (S.) et BROWN-GRANT (K.), 1955. — The site of action of high blood thyroxin levels in bringing about thyroid gland inhibition. *J. Lab. Clin. Med.*, **46**, 822.
- HERLANT (M.), 1950. — Méthodes nouvelles applicables à l'étude histologique du lobe antérieur de l'hypophyse. *Ann. d'Endocrinol.*, **6**, 644-647.
- 1956. — Corrélations hypophyso-génitales chez la femelle de la Chauve-Souris (*Myotis Myotis*). *Arch. Biol.*, **67**, 89-180.
- HOPKINS (M. L.), 1935. — Development of the thyroid gland in the Chick embryo. *J. Morph.*, **58**, 585-611.
- HUNT (E. L.), 1953. — Radio-iodine uptake during the development of the Chick embryo. *Anat. Rec.*, **115**, 325.
- JOLIOT (F.), BOVET (D.), COURRIER (R.), HOREAU (A.), POUMEAU-DELILLE (G.) et SUE (P.), 1945. — Action de l'aminothiazol sur la synthèse des substances thyroïdiennes. *C. R. Soc. Biol.*, **139**, 278.

- JOLIOT (F.), COURRIER (R.), SUE (P.) et HOREAU (A.), 1945. — Influence de la thyroxine sur la pénétration de l'iode radio-actif dans la thyroïde. *C. R. Soc. Biol.*, **139**, 657.
- JOST (A.), 1951. — La physiologie de l'hypophyse fœtale. *Biol. méd.*, **40**, 205-229.
- 1953. — Sur le développement de la thyroïde chez le fœtus de Lapin décapité. *Arch. Anat. microsc. et Morph. exp.*, **42**, 168-182.
- 1957. — Le problème des interrelations thyroïdo-hypophysaires chez le fœtus et l'action du propylthiouracile sur la thyroïde fœtale du Rat. *Rev. Suisse de Zoologie*, **64**, 821-832.
- JOST (A.) et DANYSZ (P.), 1952. — Recherches histochimiques (réaction de Mac Manus) et expérimentales (décapitation) sur la physiologie de l'hypophyse fœtale. *C. R. Soc. Biol.*, **146**, 1062.
- JOST (A.) et GONSE (P.), 1953. — Application de la méthode à l'acide periodique-schiff (Mac Manus) à l'étude histophysiologique de l'hypophyse fœtale du Lapin. *Arch. Anat. microsc. et Morph. exp.*, **42**, 243-273.
- JOST (A.), MOREL (F.) et MAROIS (M.), 1949. — Données préliminaires sur la fixation du radio-iode I¹³¹ par la thyroïde fœtale du Lapin. *C. R. Soc. Biol.*, **143**, 142.
- JOST (A.), MOREL (F.) et MAROIS (M.), 1952. — Nouvelles recherches à l'aide du radio-iode I¹³¹ sur la fonction thyroïdienne du fœtus de Lapin décapité. *C. R. Soc. Biol.*, **146**, 1066.
- JOST (A.) et JACQUOT (R.), 1955. — Recherches sur les facteurs endocriniens de la charge en glycogène du foie fœtal du Lapin (avec des indications sur le glycogène placentaire). *Ann. d'Endocrinol.*, **16**, 849-872.
- JOST (A.) et PICON (L.), 1958. — Influence de la thyroïdectomie du fœtus de Lapin sur la teneur de son corps en lipides et en azote. *C. R. Acad. Sc.*, **246**, 1281.
- JOST (A.) et TAVERNIER (R.), 1956. — Application de la méthode à l'acide périodique-Schiff (Mac Manus) à l'étude de l'hypophyse fœtale du Rat. *C. R. Acad. Sc.*, **243**, 1353.
- KENDALL (E. C.), 1915. — The isolation in crystalline form of the compound containing iodine which occurs in the thyroid. *J. Amer. med Assoc.*, **64**, 2042.
- KINGSBURY (J. W.), EMERY (S. L.) et ADAMS (A. E.), 1955. — Effects of thiourea on the adrenal glands of chick embryos. *Endocrinology*, **56**, 229-304.
- KONEFF (A. A.), NICHOLS (C. W.), WOLFF (J.) et CHAIKOFF (I. L.), 1949. — The fetal bovine thyroid: morphogenesis as related to iodine accumulation. *Endocrinology*, **45**, 242-249.
- LAMBERG (B. A.), 1953. — Radio-active phosphorus as indicator in a chick assay of thyrotropic hormone. *Acta med. Scand.*, **145**, suppl. 279.
- LEGAIT (E.) et LEGAIT (H.), 1955. — Modification de structure du lobe distal de l'hypophyse au cours de la couvaison chez la Poule Rhode-Island. *C. R. Assoc. Anatomistes*, **84**, 188-199.
- LEGAIT (H.), 1955. — Etude histophysiologique et expérimentale du système hypothalamo-hypophysaire de la Poule Rhode-Island. *Arch. Anat. microsc. et Morph. exp.*, **44**, 323-343.
- LEGAIT (H.) et LEGAIT (E.), 1956. — Nouvelles recherches sur les modifications de structure du lobe distal de l'hypophyse au cours de divers états physiologiques et expérimentaux chez la Poule Rhode-Island. *C. R. Assoc. Anatomistes*, **91**, 902-908.
- LEGAIT (H.), 1957. — Corrélations hypothalamo-hypophyso-thyroïdiennes chez la Poule Rhode-Island. *C. R. Soc. Biol.*, **151**, 760.
- LOGOTHETOPOULOS (J.) et SCOTT (R. F.), 1956. — Histology and function of the developing fetal thyroid in normal and goitrous guinea-pigs. *J. Endocrinol.*, **14**, 217-227.
- MARTINDALE (F. M.), 1941. — Initiation and early development of thyrotropic function in incubating Chick. *Anat. Record.*, **79**, 373-393.
- MARAUD (R.), STOLL (R.) et BLANQUET (P.), 1957. — Sur le rôle de l'hypophyse dans la concentration du radio-iode par la thyroïde de l'embryon de Poulet. *C. R. Soc. Biol.*, **151**, 572-574.

- MEYNIEL (G.), BLANQUET (P.), MOUNIER (J.), STOLL (R.) et MARAUD (R.), 1955. — Sur l'existence d'hormone thyroïdienne dans l'organisme de l'embryon de Poulet. *C. R. Soc. Biol.*, **149**, 106-108.
- MORRIS (D. M.), 1953. — Adrenal hypertrophy in the White Leghorn cockerel after treatment with thiouracil and thyroidectomy. *Science*, **117**, 61-62.
- MOSCONA (H.) et MOSCONA (A.), 1952. — The development *in vitro* of the anterior lobe of the embryonic Chick Pituitary. *J. of Anat.*, **86**, 278-286.
- MOSIER (H. D.), 1955. — The development of the hypothalamo-neurohypophysial secretory system in the Chick embryo. *Endocrinology*, **57**, 661-669.
- MOSZKOWSKA (A.), 1949. — Pouvoir corticotrope et gonadotrope de l'hypophyse embryonnaire du Poulet. *C. R. Soc. Biol.*, **143**, 1322.
- 1956. — Activité gonadotrope de l'antéhypophyse d'embryon de Poulet. *Arch. Anat. microsc. et Morph. expér.*, **45**, 65-76.
- 1958. — Antagonisme épiphysio-hypophysaire. Etude *in vivo* et *in vitro* chez l'embryon de Poulet Sussex. *Ann. d'Endocrinol.*, **19**, 69-79.
- NIKITOVITCH (M.) et KNOBIL (E.), 1955. — Placental transfer of thyrotropic hormone in the Rat. *J. Clin. Endocrinol.*, **15**, 837.
- OLIVEREAU (M.), 1957. — Présence d'iode lié organiquement dans certaines cellules endostylaires et dans la thyroïde. *C. R. Assoc. Anatomistes*, **92**, 1113-1127.
- PASTEELS (J. L.), 1954. — Suppression des connexions hypothalamo-hypophysaires chez la larve de Pleurodèle (Pleurodeles Waltlii). Son retentissement sur la différenciation de l'hypophyse et son activité thyroïdienne. *C. R. Soc. Biol.*, **148**, 939.
- 1957. — Recherches expérimentales sur le rôle de l'hypothalamus dans la différenciation cytologique de l'hypophyse chez *Pleurodeles Waltlii*. *Arch. de Biol.*, **58**, 65-114.
- PAVLOVIC (M.), MICHEL (R.) et ROCHE (J.), 1956. — Sur l'activité hormonogène de cultures du corps thyroïde de jeunes Rats. *C. R. Soc. Biol.*, **150**, 1673-1676.
- PAYNE (F.), 1944. — Anterior-pituitary-thyroid relationships in the fowl. *Anat. Record*, **88**, 337.
- 1946. — The cellular picture in the anterior pituitary of normal fowls from embryo to old age. *Anat. Record*, **96**, 77-91.
- PETERSON (R. R.) et YOUNG (W. C.), 1952. — The problem of placental permeability of thyrotrophin, propylthiouracil and thyroxine in the Guinea pig. *Endocrinology*, **50**, 218-225.
- PETROVIC (A.) et ARON (M.), 1955. — Action thyroïdienne, chez le Cobaye, d'homo-transplants intra-thyroïdiens de préhypophyse de fœtus, en fonction de l'âge du donneur. *C. R. Soc. Biol.*, **149**, 1030.
- PETROVIC (A.) et ARON (M.), 1957. — Recherches, par la méthode des greffes, sur le fonctionnement de la préhypophyse fœtale du Cobaye. *C. R. Assoc. Anatomistes*, **92**, 1159-1164.
- PONSE (K.), 1951. — L'histophysiologie thyroïdienne. *Réunion des Endocrinologistes de Langue française*, Paris, juillet 1951, 2-52.
- PURVES (H. D.) et GRIESBACH (W. E.), 1946. — The effect of thyroid administration on the thyrotrophic activity of the Rat pituitary. *Endocrinology*, **39**, 274-277.
- 1951 a. — The site of thyrotrophin and gonadotrophin production in the Rat pituitary studied by Mac Manus-Hotchkiss staining for glycoprotein. *Endocrinology*, **49**, 244-264.
- 1951 b. — Specific staining of the thyrotrophic cells of the Rat pituitary by the Gomori stain. *Endocrinology*, **49**, 427-428.
- 1951 c. — The significance of the Gomori staining of the basophils of the Rat pituitary. *Endocrinology*, **49**, 652-662.
- RACADOT (J.), 1949. — La différenciation des cellules pituitaires au cours du développement. *Arch. Anat. microsc. et Morphol. expér.*, **38**, 318-351.
- RAHN (H.) et PAINTER (B. I.), 1941. — A comparative histology on the bird pituitary. *Anat. Record*, **79**, 297-311.
- RANKIN (R. M.), 1941. — Changes in content of iodine compounds and on histological structure of the thyroid gland of the pig during fetal life. *Anat. Record*, **80**, 123-135.

- RATHKE (H.), 1838. — Ueber die Entstehung der glandula pituitaria. *Arch. f. Anat., Physiol. u. Wissen. Med.*, 482-485.
- RAYNAUD (A.) et FRILLEY (M.), 1948. — Procédé d'irradiation localisée, au moyen des rayons X, des embryons de Souris dans l'utérus maternel, et principaux résultats obtenus. *Bull. Soc. Zool. France*, **73**, 186.
- ROBERTIS (E. DE), 1941. — The intracellular colloid of the normal and activated thyroid gland of the Rat studied by the freezing-drying method. *Amer. J. Anat.*, **68**, 317-337.
- ROCHE (J.), MICHEL (O.), MICHEL (R.) et MAROIS (M.), 1951. — Sur les modalités de la concentration du radio-iode (I^{131}) dans le vitellus de l'œuf de Poule et sur la formation ovarienne de combinaisons iodées. *C. R. Soc. Biol.*, **145**, 1833.
- ROCHE (J.), MICHEL (R.) et VOLPERT (E.), 1956. — Concentration des hormones thyroïdiennes par les ovocytes de la Poule. *C. R. Soc. Biol.*, **150**, 2149-2153.
- ROMIJN (C.), FUNG (K. F.) et LOKHORST (W.), 1952. — Thyroxine, thiouracil and embryonic respiration in White Leghorn. *Poultry Sc.*, **31**, 684-691.
- RUMPH (P.) et SMITH (P. E.), 1926. — The first occurrence of secretory product and a specific structural differentiation in the thyroid and anterior pituitary during the development of the pituitary. *Anat. Rec.*, **33**, 289-298.
- SAXEN (L.), SAXEN (E.), TOIVONEN (S.) et SALIMAKI (K.), 1957. — Quantitative investigation on the anterior pituitary-thyroid mechanism during frog metamorphosis. *Endocrinology*, **61**, 35-44.
- SCOW (R. O.) et GREER (M.), 1955. — Effect on the thyroid gland of the experimental alteration of the level of circulating thyroxine in Mice with heterotopic pituitaries. *Endocrinology*, **56**, 590-596.
- SETHRE (A. E.) et WELLS (L. J.), 1951. — Accelerated growth of the thyroid in normal and hypophysectomized fetal Rats given thyrotrophin. *Endocrinology*, **49**, 369-372.
- SHIRLEY (H. V.) et NALBANDOV (A. V.), 1956. — Effects of transecting hypophysial stalks in laying Hens. *Endocrinology*, **58**, 694-700.
- SIPERSTEIN (E. R.) et GREER (M.), 1956. — Observations of the morphology and histochemistry of the Mouse pituitary implanted in the anterior eye chamber. *J. Nat. Cancer Inst.*, **17**, 569-600.
- SMITH (P. E.) et SMITH (I. P.), 1922. — The effect of intraperitoneal injection of fresh anterior lobe substance in hypophysectomized Tadpoles. *Anat. Record*, **23**, 38.
- STEIN (K.), 1929. — Early embryonic differentiation of the Chick hypophysis as shown in chorio-allantoic grafts. *Anat. Record*, **43**, 221-237.
- STOLL (R.), 1939. — L'agénésie de l'hypophyse et de la thyroïde est sans influence sur le développement de l'embryon de Poulet. *C. R. Soc. Biol.*, **130**, 926.
- STOLL (R.) et BLANQUET (P.), 1952. — Sur l'activité des thyroïdes de l'embryon de Poulet, étudiée à l'aide du radio-iode I^{131} . *Ann. d'Endocrinol.*, **13**, 569-577.
- STOLL (R.) et BLANQUET (P.), 1953. — Sur l'activité des thyroïdes de l'embryon de Poulet provenant d'œufs marqués par l'administration de I^{131} à la Poule. *Ann. d'Endocrinol.*, **14**, 1-10.
- STOLL (R.), BLANQUET (P.), MARAUD (R.) et CAPOT (L.), 1954. — Sur l'histophysiologie de la thyroïde de l'embryon de Poulet. *C. R. Assoc. Anatomistes*, **81**, 785-806.
- STOLL (R.), BLANQUET (P.) et MARAUD (R.), 1954. — Sur l'activité de la thyroïde chez l'embryon de certains Galliformes, étudiée à l'aide de I^{131} . *Ann. d'Endocrinol.*, **15**, 172-177.
- STOLL (R.), MARAUD (R.), BLANQUET (P.), MOUNIER (J.) et MEYNIEL (G.), 1956. — Sur le métabolisme du radio-iode chez l'embryon de Poulet. *Ann. d'Endocrinol.*, **17**, 15-31.
- STUDITSKII (A. M.), 1938. — Réaction thyrotrope chez l'embryon de Poule. *C. R. Acad. Sc. U. R. S. S.*, XX.
- 1946. — Endocrine correlation in the embryonal development of Vertebrates. *Nature*, **157**, 427-430.
- 1947. — Les corrélations endocrines du développement du fœtus des Vertébrés supérieurs. Un volume en russe de 135 pages.

- SUN (T. P.), 1933. — Histophysiogenesis of the glands of internal secretion (thyroid, adrenal, parathyroid and thymus) of the chicken embryos. *Physiol. Zool.*, **5**, 384-397.
- TIXIER-VIDAL (A.), 1954. — Etude histophysiologique de l'hypophyse antérieure de l'embryon de Poulet. *Arch. Anat. microsc. et Morph. expér.*, **43**, 163-186.
- 1954. — Influence de la thiourée sur l'histogénèse de l'hypophyse antérieure de l'embryon de Poulet. *C. R. Soc. Biol.*, **148**, 889.
- 1955. — Etude du développement *in vitro* de la thyroïde embryonnaire du Poulet par la méthode de culture d'organes de Wolff. *C. R. Soc. Biol.*, **149**, 1377.
- 1956. — Etude chronologique *in vivo* et *in vitro* des corrélations hypophyse-thyroïde chez l'embryon de Poulet. *Arch. Anat. microsc. et Morph. expér.*, **45**, 236-253.
- 1956. — Développement *in vitro* de la thyroïde embryonnaire du Poulet. Etude comparée de la différenciation suivant l'âge de l'implantation. *C. R. Soc. Biol.*, **150**, 1371.
- 1957 *a*. — Influence exercée *in vitro* par divers tissus sur la réponse de la thyroïde de l'embryon de Poulet de 8 jours à l'hypophyse embryonnaire de même âge. *C. R. Soc. Biol.*, **151**, 5.
- 1957 *b*. — Autodifférenciation *in vitro* sur milieu an hormonal de la fonction thyrotrope de l'hypophyse embryonnaire du Poulet. *C. R. Soc. Biol.*, **151**, 40.
- TRUNNEL (J. B.) et BRAYER (F.), 1953. — Factors governing the development of the Chick embryo thyroid. I : Determination of the time at which I¹³¹ collection begins. *J. of Clin. Endocrinol.*, **13**, 88-94.
- TRUNNEL (J. B.) et WADE (P.), 1955. — Factors governing the development of Chick embryo thyroid. II : Chronology of the synthesis of iodinated compounds studied by chromatographic analysis. *J. of Clin. Endocrinol.*, **15**, 107-117.
- UHLNHUT (E.) et EBELING (A.), 1925. — Comparative hormone efficiency of embryonic thyroid. *Anat. Record*, **29**, 398.
- UHLNHUT (E.), SCHWARTZBACH (S.), 1926. — Control of thyroid function by the anterior lobe of the hypophysis. *Anat. Record*, **34**, 119.
- UOTILA (U.) et KANNAS (O.), 1952. — Quantitative histological method of determining the proportions of the principal components of thyroid tissue. *Acta Endocrinol.*, **11**, 49-60.
- VENZKE (W. G.), 1949. — Morphogenesis of the thyroid glands of chicken embryos. *Am. J. veter. Res.*, **10**, 272-281.
- VERDUN (P.), 1898. — Sur les dérivés branchiaux du Poulet. *C. R. Soc. Biol.*, **5**, 243.
- VIDAL (A.), 1952. — Influence de la thiourée sur le développement de l'embryon de Poulet. *Ann. d'Endocrinol.*, **13**, 982-990.
- 1953. — Influence de la thyroxine sur le développement de l'embryon de Poulet. *Ann. d'Endocrinol.*, **14**, 437-443.
- 1953. — Influence de la thyroxine sur la différenciation de la thyroïde embryonnaire du Poulet. *Ann. d'Endocrinol.*, **14**, 444-449.
- VIVIEN (J.) et RECHENMANN (R.), 1954. — Etude sur la fonction thyroïdienne de l'embryon de Sélacien. *C. R. Soc. Biol.*, **148**, 170.
- WAHLBERG (P.), 1955. — The effect of thyrotropic hormone on thyroid function. *Acta Endocrinol.*, suppl. 23, 1-79.
- WATERMAN (A. J.) et GORSMAN (A.), 1953. — Onset of the function of the fetal Rabbit thyroid gland. *Anat. Record*, **117**, 612.
- WHEELER (R. S.) et HOFMANN (E.), 1948. — Goiterous Chick from thyroprotein-fed hens. *Endocrinology*, **42**, 326-328.
- 1949. — Goiterous Chick from iodide injected eggs. *Endocrinology*, **45**, 208-209.
- WILLIER (B. H.), 1955. — Ontogeny of endocrine correlation. Analysis of development (Saunders), 574-619.
- WINGSTRAND (K. G.), 1951. — The structure and development of the Avian pituitary. C. W. K. Gleerup, Lund.
- WITSCHI (E.), 1956. — Development of Vertebrates (Saunders).

- WOLFF (E.) et HAFEN (K.), 1951. — Sur la culture *in vitro* des glandes génitales des embryons d'Oiseaux : obtention de la différenciation normale et de l'intersexualité expérimentale des gonades explantées. *C. R. Ac. Sc.*, **233**, 439-441.
- 1952. — Sur le développement et la différenciation sexuelle des gonades embryonnaires d'Oiseau en culture *in vitro*. *J. Exp. Zool.*, **119**, 381-404.
- 1952. — Sur une méthode de culture d'organes embryonnaires *in vitro*. *Texas Reports on Biol. and Med.*, **10**, 463-472.
- WOLFF (E.) et STOLL (R.), 1937. — L'influence de l'hypophyse sur le développement embryonnaire des Poulets, d'après l'étude expérimentale des Cyclo-céphales. *C. R. Soc. Biol.*, **126**, 1215.
- WOLLMAN (S.) et ZWILLING (E.), 1953. — Radio-iodine metabolism in the Chick embryo. *Endocrinology*, **52**, 526-535.
- WOODSIDE (G. L.), 1937. — Experimental induced hyperthyroidism in the Chick embryo. *Anat. Record*, **67**, 423-430.
-

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

*INFLUENCE DE LA LUMIÈRE
SUR L'ACTIVITÉ THYROÏDIENNE CHEZ LES VERTÉBRÉS*

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 28 avril 1958.

*Le Doyen
de la Faculté des Sciences,*

J. PÉRÈS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

*Le Recteur
de l'Académie de Paris,*

JEAN SARRAILH.

Printed in France.